

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Pokroky v terapii myelodysplastického syndromu

ehealth v medicíně a onkologii – nové horizonty klinické praxe

Kabozantinib v léčbě metastatického karcinomu ledviny – finální analýza dat ze čtyř onkologických center v České republice

Společnost MSD se stala partnerem
České onkologické společnosti ČLS JEP pro rok 2021.



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 34 | 2021 | číslo

5

Kadcyla[®]

trastuzumab emtansin

Proměňte okamžik

V LÉČBĚ PACIENTEK S HER2 POZITIVNÍM
ČASNÝM KARCINOMEM PRSU
S REZIDUÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM
PO UKONČENÍ NEOADJUVANTNÍ LÉČBĚ¹

ÚHRADA
OD 1. 3. 2021²

Kadcyla
snižuje riziko
IDFS* o 50 %¹

PODMÍNKY ÚHRADY PRO ČASNÝ KARCINOM PRSU: Trastuzumab emtansin v monoterapii je hrazen v adjuvantní léčbě dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG s časným HER2-pozitivním karcinodem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě trastuzumabem. Léčba je hrazena do progresse onemocnění, nepříjemné toxicity, maximálně do vyčerpání 14 cyklů (infuzí) terapie trastuzumab emtansinem.²

Základní informace o přípravku • **KADCYLA 100 mg a 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.** Účinná látka: trastuzumabum emtansinum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/885/001 a 002. **Indikace:** • Časný karcinom prsu (eBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časným HER2-pozitivním karcinodem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/ nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě cílené proti HER2. • Metastazující karcinom prsu (mBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, neresekabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinodem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti buď: byli dříve léčeni pro lokálně pokročilý nebo metastatické onemocnění nebo měli onemocnění, k jehož rekurenci došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka trastuzumab emtansinu je 3,6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaného formou intravenózní infuze každé 3 týdny (21 denní cyklus). Délka léčby: Časný karcinom prsu (eBC)-pacienti mají být léčeni celkem 14 cyklů léčby, pokud nedojde k recidivě nebo nevladatelné toxicitě. Metastazující karcinom prsu (mBC)-pacienti mají být léčeni do progresse nemoci nebo nepříjemné toxicity. Ke zvládnutí symptomatických nežádoucích účinků může být nutné dočasné přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby trastuzumab emtansinem dle doporučení uvedených v SPC. První dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 90 minut po podání první dávky k zachycení reakcí souvisejících s infuzí. Je třeba pečlivě sledovat místo infuze k zachycení případné podkožní infiltrace během podání. Byly pozorovány případy opožděného epidermálního poranění nebo nekrózy po extravazaci³. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, může být následná dávka trastuzumab emtansinu podána v infuzi trvající 30 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 30 minut po infuzi. Aby se zabránilo chybám při podání léku, je nutné zkontrolovat označení na lahvičce a podávání přípravku Kadcyla (trastuzumab emtansin) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab nebo trastuzumab deruxtekan). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění: Trombocytopenie:** U pacientů léčených trastuzumab emtansinem byla často hlášena trombocytopenie nebo pokles počtu trombocytů a byl to nejčastější nežádoucí účinek vedoucí k ukončení léčby, snížení dávky a přerušování léčby. Doporučuje se kontrolovat počet trombocytů před každou dávkou. **Hemoragie:** Při léčbě byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci nebo pneumonitidy se doporučuje trvalé ukončení léčby trastuzumab emtansinem s výjimkou radiační pneumonitidy v adjuvantní léčbě, kde má být léčba trvale ukončena pro stupeň ≥ 3 nebo stupeň 2 neodpovídající na standardní léčbu. Pacienti s křivkou dušnosti související s pokročilým nádorem nebo komorbiditami a souběžnou plicní radioterapií mohou mít vyšší riziko plicních příhod. **Reakce v místě injekce:** Extravazace trastuzumabu emtansinu během intravenózní injekce může vést k lokální bolesti. Vyjměte se mohou vyskytnout případy závažných tkáňových lézí a epidermální nekrózy. Dojde-li k extravazaci, musí se infuze okamžitě ukončit a pacient se má pravidelně vyšetřovat, neboť k nekróze může dojít během dnů až týdnů po infuzi³. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Vzhledem k možnému zvýšení expozice DM1 a toxicity se trastuzumab emtansin nemá podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, claritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly krvácení, pyrexie, trombocytopenie, dušnost, bolest břicha, muskuloskeletální bolest a zvracení. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, únava, muskuloskeletální bolest, krvácení, bolest hlavy, zvýšení transamináz, trombocytopenie a periferní neuropatie. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly trombocytopenie, zvýšení transamináz, anemie, neutropenie, únava, hypokalemie. **Dostupná balení přípravku:** Injekční lahvička o obsahu 15 ml (100 mg) nebo 20 ml (160 mg). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 17. 8. 2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz. **Farmakovigilanciální program:** Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Kadcyla nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahlaste prosím okamžitě těhotenství na Roche linku pro hlášení nežádoucích účinků www.sukl.cz nebo na +420 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Kadcyla, a během prvního roku života kojence budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Kadcyla a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SÚKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. **Antikoncepce u mužů a žen:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby trastuzumabem emtansinem a po dobu 7 měsíců po podání poslední dávky trastuzumabu emtansinu používat účinnou antikoncepci. Muži pacienti nebo jejich partnerky mají také používat účinnou antikoncepci. **Těhotenství:** Nejsou k dispozici údaje o použití trastuzumabu emtansinu u těhotných žen. Trastuzumab – součást trastuzumabu emtansinu – může při podání těhotným ženám způsobit poškození nebo úmrtí plodu. Při postmarketingovém sledování byly u těhotných žen léčených trastuzumabem hlášeny případy oligohydramnionu, některé spojené s fatální hypoplazií plic. Studie s maytansinem – blízké příbuzná chemická látka ze stejné skupiny maytansinoidů jako DM1 – u zvířat naznačují, že lze očekávat, že DM1 – cytotoxická komponenta trastuzumabu emtansinu inhibující mikrotubuly – bude mít teratogenní a potenciálně embryotoxický efekt. Podání trastuzumabu emtansinu těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném poškození plodu, než otěhotní. Pokud žena otěhotní, musí ihned kontaktovat svého lékaře. Pokud je těhotná žena léčena trastuzumabem emtansinem, doporučuje se pečlivé sledování multidisciplinárním týmem. **Kojení:** Není známo, zda se trastuzumab emtansin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků je vylučováno do lidského mateřského mléka, a vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojenců dětí mají ženy ukončit kojení před zahájením léčby trastuzumabem emtansinem. Ženy mohou začít kojit 7 měsíců po ukončení léčby. **Fertilita:** Nebyly provedeny studie reprodukční ani vývojové toxicity u trastuzumabu emtansinu. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku KADCYLA, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Kadcyla, 17. 8. 2021, 2. SUKL <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194634&tab=prices>, Datum přístupu: 5. 3. 2021.

*IDFS – invasive disease free survival / doba do invazivního onemocnění.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f
186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00001425



Myelodysplastický syndrom, refrakterní anemie a O₂ sensing

Myelodysplastický syndrom (MDS) je často opomíjeným onemocněním, ačkoliv tvoří poměrně významnou část hematologických chorob. Jedná se o klonální poruchu hematopoetické kmenové buňky, která vede k neefektivní krve tvorbě s cytopeniemi v jedné až všech třech řadách a z toho vyplývajícím komplikacím. Rovněž představuje riziko přechodu do ještě agresivnější formy, akutní myeloidní leukemie. Zatímco dříve se na MDS pohlíželo optikou prekancerózy, ve světle nových patofyziologických mechanismů je třeba se na toto onemocnění dívat jako na nádorové.

V čem spočívá hlavní problém myelodysplastického syndromu? Jedná se o onemocnění vyššího věku s mediánem v rozmezí 57–74 let (podle země, z níž data pocházejí). Dělí se podle mezinárodního prognostického skóre (které přiděluje prognostickou kategorii) na onemocnění od velmi dobré prognózy a mediánem přežití 9 let (vč. specifické chromozomální aberace del(5q)) až po velmi špatnou prognózu s mediánem přežití pouze několika měsíců (zejména onemocnění s komplexním karyotypem). Z výše uvedeného se nabízí, že onemocnění bude spjato s genovými (a cytogenetickými) změnami. Rovněž tak pacienti budou zatíženi vzhledem k věku řadou jiných komorbidit, což bude dále limitovat léčebné možnosti. Onemocnění nemusí vzniknout *de novo*, ale také jako sekundární malignita a v tom případě je jeho prognóza ještě horší. Kaplan-Meierovy křivky přežití se pak bez efektivní léčby s časem budou limitně blížit nule.

Stále platí, že jedinou kurativní léčbou nemoci je alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk. Tuto možnost však lze nabídnout velmi malému procentu pacientů, zejména mladším 50 let a jinak zdravým. Přípravné režimy s redukovanou intenzitou sice otevřely okno k transplantacím i vyšším věkovým skupinám do 65 let, ale i zde

jsme limitováni komorbiditami. Alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (ať již jde o příbuzenskou nebo nepříbuzenskou od dárce z mezinárodního registru) má svá úskalí a relativně vysokou míru úmrtnosti způsobenou zejména oportunními infekcemi nebo reakcí štěpu proti hostiteli.

Postupy léčby u nemocných neindikovaných k alogenní transplantaci hematopoetických buněk jsou cíleny zejména na snížení obtíží vyplývajících z cytopenií (anemie, neutropenie, trombocytopenie) a zpomalení přirozené progresse nemoci do akutní myeloidní leukemie. Vzhledem ke stále nedostatečným možnostem účinné dlouhodobé léčby pro většinu pacientů není divu, že do terapie se vedle tradičních léků – hypometylačních (azacitidin, decitabin), imunosupresivních (anti T-lymfocytární globulin, cyklosporin A) a imunomodulačních (lenalidomid) – dostávají nové molekuly zaměřené proti novým cílům. Nejčastějším problémem MDS je výskyt refrakterní anemie. U části nemocných (zejména těch s nízkou hladinou erytropoetinu) může být účinná léčba rekombinantním erytropoetinem, u zbývajících pacientů se ale neobejdeme bez opakovaných transfuzí.

Mezi nové léky se rovněž řadí roxadustat, inhibitor prolylhydroxylázy hypoxií indukovatelného faktoru (HIF). Toto konstatování mi poskytuje příležitost zmínit se dodatečně o laureátech Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu v roce 2019 (jak jsem již učinil v roce 2018 a za chemii v roce 2020), jejichž objevy jsou významné i pro výzkum v onkologii. Cenu obdrželi William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe a Gregg L. Semenza za objev, jak buňky detekují a adaptují se na změny dostupnosti kyslíku. Laureáti popsali molekulární procesy, které regulují aktivitu genů v odpovědi na měnící se koncentraci kyslíku. Objevili tak mechanismy pro jedny z nejdůležitějších adaptivních procesů života. Je-

jich objevy vybudovaly základ pro nové strategie léčby anemie, nádorů a jiných nemocí.

Klíčem k adaptaci na hypoxii je nárůst hladiny erytropoetinu (EPO), který vede ke zvýšené produkci erytrocytů. Semenza a Ratcliffe zkoumali O₂ dependentní regulaci genu EPO a zjistili, že mechanismus vnímání kyslíku je přítomen prakticky ve všech tkáních. Semenza objevil v kultivovaných jaterních buňkách proteinový komplex, který se vázal na segment DNA způsobem závislým na kyslíku, a nazval jej hypoxia-inducible factor (HIF). Ukázalo se, že HIF se skládá ze dvou DNA vázajících proteinů (transkripčních faktorů) HIF-1 α a ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, také HIF-1 β).

Když je hladina kyslíku vysoká, v buňkách je velmi málo HIF-1 α . Když je hladina kyslíku nízká, množství HIF-1 α roste a váže se na gen EPO a ostatní HIF-vázající DNA segmenty. Za normálních hladin kyslíku je HIF-1 α degradován proteazomem poté, co se na něj naváže peptid ubiquitin. A nyní přichází Kaelin, který se v rámci onkologického výzkumu věnoval von Hippel-Lindau (VHL) syndromu. Kaelin prokázal, že VHL gen kóduje protein, který předchází rozvoji nádorů a že nádorové buňky bez funkčního VHL genu exprimují vysoké hladiny hypoxií regulovaných genů, zatímco pokud byl VHL gen do buněk znovu vložen, dochází k normalizaci jejich hladin. VHL protein je tedy zapojen do mechanismů kontrolujících odpověď na hypoxii. Ratcliffe následně prokázal, že VHL interaguje s HIF-1 α a je potřebný pro jeho degradaci za normálního tlaku kyslíku.

Stále však nebylo jasné, jak hladina O₂ reguluje interakci mezi VHL a HIF-1 α . V roce 2001 Kaelin i Ratcliffe publikovali články, v nichž prokázali, že za normálního tlaku kyslíku jsou dvě hydroxylové skupiny navázány na specifické pozice HIF-1 α . Tato modifikace nazvaná prolylhydroxylace umožňuje vazbu VHL na

HIF-1 α a následně jeho rychlou degradaci. A jsme zpět u enzymů senzitivních na kyslík, prolylhydroxyláz, na které cílí nové inhibitory, stabilizátory HIF, testované v léčbě anemií. Kyslíkem regulované buněčné mechanismy mají klíčovou roli v růstu nádorů. Reakce na hladinu kyslíku stimulují vznik nových cév, neoangiogenezi, a modulují metabolismus k efektivnější proliferaci nádorových buněk. Univerzitní laboratoře i farmaceutické společnosti se zaměřují na vývoj nových léků, které u řady nemocí interferují s mechanismem reakce na hladinu kyslíku prostřednictvím jeho aktivace nebo blokády.

Je zjevné, že farmakologický vývoj nových léků může navazovat až na identifikaci nemoci, její podrobný popis a klasifikaci a hluboké porozumění patofyziologickým mechanismům jejího vývoje, respektive příslušným fyziologickým regulacím, které mohou identifikovat vhodné léčebné cíle. Jako analogii si dovoluji prezentovat medicínský vývoj u neoplazie z blastických plazmacytoidních dendritických buněk (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN), velmi vzácné malignity dříve nazývané CD4⁺56⁺ leukemie z dendritic-

kých buněk typu DC2, kterou naše skupina jako první v ČR popsala v roce 2009 na dvou klinických případech. První zmínky o existenci možné nové nemoci ve světové literatuře lze vystopovat v roce 1999. Tehdy nebyla známa žádná účinná léčba tohoto onemocnění, používaly se empiricky postupy analogické s jinými hematologickými malignitami. Po časně odpovědi na více či méně intenzivní léčbu (od režimů CHOP až po alogenní transplantaci krvetvorby) však dlouhodobá prognóza nemocných nebyla dobrá. Naše imunofenotypizace maligních buněk prokázala expresi antigenu CD123, receptoru interleukinu 3 α , znak plazmacytoidních dendritických buněk. Tento receptor se ukázal být vhodným léčebným cílem. V té době již byla souběžně testována nová molekula, difteria toxin vázaný na IL-3 a BPDCN s expresí CD123 se ukázala jako ideální cíl pro tuto látku. Tagraxofusp-erz (autor neodpovídá za vyslovitelnost tohoto názvu) je nyní schváleným lékem pro terapii BPDCN, který je u části nemocných indikován jako „bridge-to-transplant“, i když na dlouhodobá data přežití si ještě budeme muset pár let počkat.

Pokud srovnáme vývoj u jiných hematologických malignit a podíváme se na křivky přežití, u potenciálně vyléčitelných onemocnění dlouhodobé 5leté přežití např. u difuzního velkobuněčného B lymfomu již překročilo hranici 60 % díky implementaci protilátky anti-CD20 do léčby a u Hodgkinova lymfomu v časných stadiích 90 % díky efektivním kombinacím sedmi cytostatik. Rychlost poklesu křivek se zcela zásadně snížila u chronických onemocnění, jakými jsou chronická lymfatická leukemie a mnohočetný myelom díky zcela novým protilátkám a molekulám zaměřeným proti novým cílům. Dřívější záblesky naděje pro pacienty se změnil v reálnou možnost nebo racionální očekávání dosažení dlouhodobé remise nebo vyléčení z maligního onemocnění. Ačkoliv v současnosti i přes rychlý pokrok pravděpodobně nelze mít takto vysoká očekávání u nových molekul v léčbě myelodysplastického syndromu, vyčkejme s rozumným optimismem výsledků dlouhodobých dat klinických studií a držme palce!

*prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
Onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc*

CABOMETRYX[®]

PRVNÍ A JEDINÁ MONOTERAPIE S VYŠŠÍ ÚČINNOSTÍ NEŽ SUNITINIB

v 1. linii mRCC*^{1,2}

Při srovnatelném bezpečnostním profilu²

**ÚHRADA
v 1.* a 2. linii
mRCC**

* u pacientů se střední a špatnou prognózou

1. Press Release "Health Canada Approves Ipsen's CABOMETRYX[®] (cabozantinib) for the First-Line Treatment of Adults with Advanced Renal Cell Carcinoma"; published online: Oct 15, 2019
2. Choueiri, Toni K et al. "Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update." European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990) vol. 94 (2018): 115-125. doi:10.1016/j.ejca.2018.02.012

mRCC - metastatický karcinom ledvin

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: CABOMETRYX[®] 20 mg, 40 mg nebo 60 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 20 mg, 40 mg nebo 60 mg. **INDIKACE:** jako monoterapie k léčbě pokročilého karcinomu ledvin (RCC) v první linii u dospělých se středním nebo špatným rizikovým profilem a u dospělých, kteří už absolvovali terapii cílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Jako monoterapie k léčbě hepatocelulárního karcinomu (HCC) u dospělých, kteří byli dříve léčeni sorafenibem. V kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Tablety CABOMETRYX[®] a tobolek s obsahem kabozantinibu nejsou bioekvivalentní a nelze je vzájemně zaměňovat. Monoterapie: doporučená dávka je 60 mg jednou denně. V kombinaci s nivolumabem: doporučená dávka přípravku CABOMETRYX[®] je 40 mg jednou denně v kombinaci s nivolumabem podávaným intravenózně v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny. Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušování léčby a/nebo snížení dávky. Tablety se polykají celé, nerozdrčené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli nejméně 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY:** Opatrnosti je třeba dbát při současném použití se silnými inhibitory CYP3A4 (ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grepový džus), substráty P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, kolchicin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol či tolvaptan) a s inhibitory MRP2. Je potřeba se vyhnout dlouhodobému souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital) nebo rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. Účinek kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nezjišťoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou. V případě kombinace s warfarinem mají být sledovány hodnoty INR. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly: anémie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hypomagnezemie, hypokalemie, hypoalbuminemie, dysgeuzie, bolest hlavy, závrať, hypertenze, hemoragie, dysfonie, dyspnoe, kašel, průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, bolest v epigastriu, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, bolest v končetinách, únava, zánět sliznic, astenie, periferní edém, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina ALT a AST. Komplexní seznam nežádoucích účinků při použití v monoterapii a v kombinaci s nivolumabem viz úplné SPC. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Protože se většina nežádoucích účinků projevuje na začátku léčby, lékař má pacienta pečlivě sledovat během prvních 8 týdnů léčby, aby posoudil, zda je odůvodněná úprava dávky. Je třeba věnovat pozornost těmto stavům, které mohou nastat: abnormality funkčních testů jater, jaterní encefalopatie, perforace a pštěle, gastrointestinální poruchy, tromboembolické příhody, hemoragie, aneurysmata a arteriální disekce, trombocytopenie, komplikace hojení ran, hypertenze, osteonekróza, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, proteinurie, syndrom posteriórní reverzibilní encefalopatie, prodloužení QT intervalu, porucha funkce štítné žlázy, abnormality biochemických laboratorních testů. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Těhotenství: Kabozantinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu kabozantinibem. Kojení: Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby kabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. **Fertilita:** Z neklinických bezpečnostních hodnocení vyplývá, že fertilita mužů i žen může být zhoršena léčbou kabozantinibem. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 4 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **VELIKOST BALENÍ:** 30 tablet (HDPE lahvička). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006. **DATUM REVIZE TEXTU:** červen 2021.

Ke dni tisku tohoto materiálu je výdej přípravku vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Obsah | Contents

Editorial

- Myelodysplastický syndrom, refrakterní anemie a O₂ sensing** 339

Klabusay M.

PŘEHLEDY | REVIEWS

- The place and importance of hyaluronic acid in radiotherapy side effects** 346

Místo a důležitost kyseliny hyaluronové při nežádoucích účincích radioterapie

Cihan Y. B.

- Association of polymorphisms in nucleotide excision repair pathway genes with susceptibility to cutaneous melanoma** 350

Vztah mezi polymorfizmy genů nukleotidové excizní reparace a náchylností ke kožnímu melanomu

Hashemzahi A., Ghadyani M., Asadian F., Dastgheib S.A., Kargar S., Neamatzadeh H., Akbarian E., Emarati A.

- Pokroky v terapii myelodysplastického syndromu** 356

Promising treatment modalities in the therapy of myelodysplastic syndromes

Jonášová A.

- eHealth v medicíně a onkologii – nové horizonty klinické praxe** 366

eHealth in medicine and oncology – new horizons of clinical practice

Lekárová M., Barešová Z., Světlák M., Slezáčková A., Malatincová T., Šumec R.

- Osobnosti a ich prínos pre rozvoj radiačnej onkológie** 374

Personalities and their contribution to the development of radiation oncology

Ondruš D., Chorváth M., Piňáková Z.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Clinical values of two estrogen receptor signaling targeted lncRNAs in invasive ductal breast carcinoma** 382

Klinické hodnoty dvou lncRNA signální dráhy estrogenového receptoru u invazivního duktálního karcinomu prsu

Ilbeigi S., Naeimzadeh Y., Davoodabadi Farahani M., Rafiee Monjezi M., Dastsooz H., Daraei A., Farahani F., Dastgheib A., Mansoori Y., Bagher Tabei S.M.

- Kabozantinib v léčbě metastatického karcinomu ledviny – finální analýza dat ze čtyř onkologických center v České republice** 392

Cabozantinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma – final data analysis from four oncology centers in the Czech Republic

Richter I., Poprach A., Zemánková A., Büchler T., Bartoš J., Šámal V., Študentová H., Rozsypalová A., Dvořák J., Brom O., Melichar B.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Metal artifact-free MRI-guided re-irradiation for recurrent spinal metastases from thyroid cancer** 401

Reiradiace rekurentních spinálních metastáz karcinomu štítné žlázy řízená magnetickou rezonancí bez kovových artefaktů

Hama Y., Tate E.



maligní melanom



uroteliální karcinom



**nemalobuněčný
karcinom plic**



**karcinom jícnu nebo
gastroezofageální jankce**



renální karcinom



maligní mezoteliom pleury



**klasický
Hodgkinův lymfom**



kolorektální karcinom



**skvamózní karcinom
hlavy a krku**



Detailní informace k jednotlivým indikacím naleznete ve Zkrácené informaci o přípravku níže nebo na www.sukl.cz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jankce (EC nebo GEJ): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Dávkování*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom), u adjuvantní léčby EC nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. Kombinace s ipilimumabem: **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. Kombinace s kabozantinibem: **RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepříjemné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmiňujícími nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmiňovaných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmiňovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilitním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anémie, hyponatremie, hypoalbuminemie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperkalemie, hypokalémie, leukopenie, hypomagnesemie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalemie, hypoglykemie, hyperkalcemie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále i hypotyreóza, hypertyreóza, závrať, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený celkový bilirubin a zvýšené transaminázy; u kombinace s kabozantinibem dále i dysgeusie, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spazmy, proteinurie, hypofosfatémie, hypermagnezemie, hypernatremie a snížená tělesná hmotnost. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmiňným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 24ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EELIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** srpen 2021.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2021.

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Odborné stanovisko k péči o pacienty s implantovanými kardiostimulátory a kardiovertery-defibrilátory s indikací k radioterapii – souhrn pro profese v oblasti radiační onkologie 405

Expert opinion on the care of patients with implanted pacemakers and cardioverters-defibrillators with an indication for radiotherapy – a summary for professions in the field of radiation oncology
Koniarová I., Nečasová L., Šedivá L., Haman L., Wichterle D., Kautzner J., Doležel M.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 410

LÉKOVÝ PROFIL | DRUG PROFILE

Skupina léků anti-HER2 pro pacientky s karcinomu prsu se rozrostla o preparát Phesgo 412

Tesařová P.

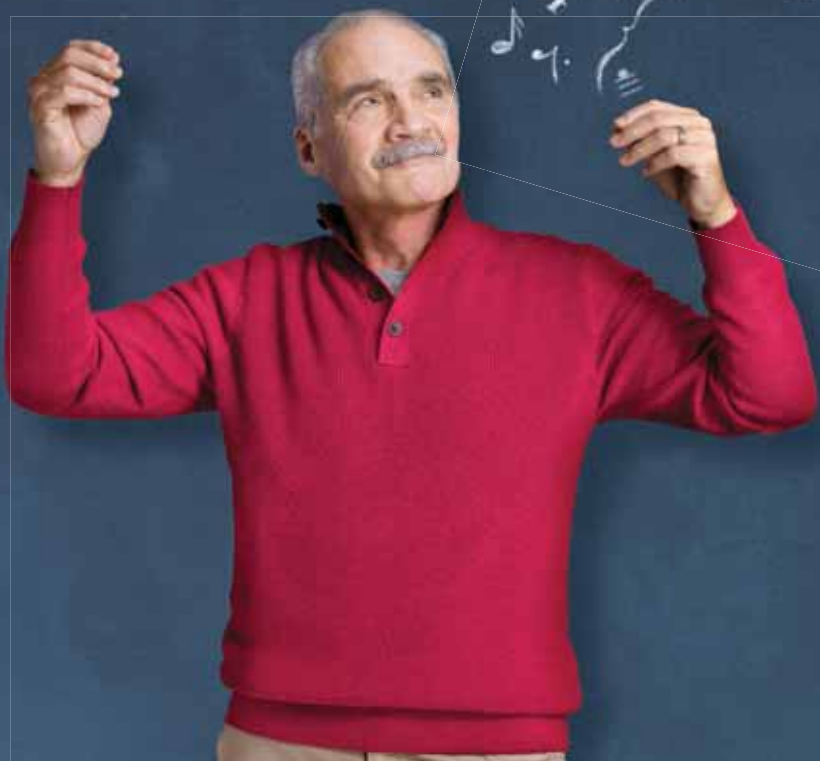
PERSONALIA | PERSONAL NEWS

Spomienka na prof. MUDr. Ivana Kozu, DrSc. 416

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF[®] (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

LONSURF[®] je vyvíjen společností Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf[®]

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracil hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE***: V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální juncky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika. Léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/ nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadující dialýzu). **Porucha funkce jater**: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Protinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE***: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA* . TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: může být pozorována únava, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminémie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Septický šok, střevní infekce, plícní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neautopentická sepse*, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukalní polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změněné tělesné teploty, xeróza, diskomfort*. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 09/2021. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinomu, není hrazen v indikaci karcinomu žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

* všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku Lonsurf

The place and importance of hyaluronic acid in radiotherapy side effects

Místo a důležitost kyseliny hyaluronové při nežádoucích účincích radioterapie

Cihan Y. B.

Department of Radiation Oncology, Kayseri City Hospital, Kayseri, Turkey

Summary

Background: Hyaluronic acid (HA) is one of the largest and most important components of the extracellular matrix. It is found in high amounts in the vitreous humor, umbilical cord, dermis, synovial fluid and heart valves. Up to 80–90% of the circulating HA undergoes catabolism in the liver and 10% is eliminated by the kidney. It is widely used in many branches of medicine. Studies have demonstrated that it provides angiogenic and anti-adhesive effect, collagen storage, cell-cell and cell-matrix interactions, balancing osmotic pressure, removing waste, balancing the distribution of high molecular weight proteins and increasing angiogenesis; it has inflammatory effect, provides wound healing and immunostimulators. Along with its basic features, it can undertake different tasks according to the tissue it is in and the cell type it is secreted from. Neither contraindications nor interactions with drugs have been reported to date. When the literature is reviewed, HA appears to be an effective and safe option in the treatment of acute and chronic side effects that will occur or occur due to radiotherapy. However, there is a need for researches on how HA can be used and how long it can be used. **Purpose:** In this review, the data about whether HA is effective in reducing acute and chronic side effects caused by radiotherapy were discussed in the light of the literature.

Key words

hyaluronic acid – radiotherapy – side effects

Souhrn

Východiska: Kyselina hyaluronová (HA) je jednou z největších a nejdůležitějších složek extracelulární matrix. Ve větším množství se nachází ve vitreální tekutině, pupeční šňůře, dermis, synoviální tekutině a srdečních chlopních. Až 80–90 % cirkulující HA podléhá katabolismu v játrech a 10 % je vylučováno ledvinami. Používá se v mnoha oborech medicíny. Studie prokázaly, že má angiogenní a antiadhezivní účinek, působí při ukládání kolagenu, mezibuněčných interakcích a interakcích buněk s buněčnou matrix, vyrovnání osmotického tlaku, odstraňování buněčného odpadu, vyrovnává distribuci proteinů o vysoké molekulové hmotnosti, má zánětlivý účinek, zvyšuje angiogenezi, hojení ran a má imunostimulační účinek. Kromě těchto základních vlastností má řadu dalších funkcí podle typu tkáně, ve které se nachází, a typu buněk, ze kterých je secernována. Dosud nebyly hlášeny nežádoucí účinky ani interakce s léčivy. Podle literatury se HA jeví jako účinná a bezpečná volba při léčbě akutních i chronických nežádoucích účinků, které se vyskytují nebo vyskytnou během radioterapie. Jsou ale třeba další studie zaměřené na to, jakým způsobem a jak často se může HA používat. **Cíl:** V tomto přehledném článku jsou ve světle literatury diskutována data týkající se účinnosti HA při snižování akutních a chronických nežádoucích účinků vyvolaných radioterapií.

Klíčová slova

kyselina hyaluronová – radioterapie – nežádoucí účinky

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Yasemin Benderli Cihan, MD
Department of Radiation Oncology
Kayseri City Hospital,
Şeker District, Muhsinyazıcıoğlu
Boulevard, No:77
38080 Kocasinan/Kayseri
Turkey
e-mail: cihany@erciyes.edu.tr

Submitted/Obdrženo: 22. 2. 2021
Accepted/Přijato: 1. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021346

Introduction

Hyaluronic acid (HA) is a linear polysaccharide chain consisting of repeating glucuronic acid and acetyl-glucosamine disaccharides. It is also known as hyaluronate or hyaluronan. It is produced by enzymes, a type of specialized membrane protein located inside the cell membrane. It is one of the largest and most important components of the extracellular matrix. Mesenchymal cells are the most important cells involved in the synthesis of HA. It is synthesized by almost all cells in the body. It is found in high amounts in vitreous humor, umbilical cord, dermis, synovial fluid and heart valves. Its lowest concentration is in the blood serum and lymph circulation [1–5]. An adult with an average weight of 70 kg has approximately 15 g of HA in the body [6].

It was first isolated from the glassy liquid of cow's eye by Karl Meyer and John Palmer in 1934. HA can be obtained directly from animal sources or bacteria. Animal sources from which it is obtained are cockscomb, umbilical cord, vitreous humor, skin and tendon. The most commonly used source is the cocks, due to its high amount of HA compared to other animal sources. HA obtained from microorganisms through fermentation is of high purity. Its molecular size depends on the source from which it is obtained [2,5,6]. Commercially, there are HA with three different molecular weights. These are called high molecular weight (10,000 kDa), medium molecular weight (500–800 kDa) and low molecular weight (160–240 kDa) HA. By making some changes in the molecular structure of HA, its derivatives that are more resistant both mechanically and chemically were obtained without changing its compatibility and degradable properties in the biological environment [7].

The half-life of HA differs in each organ. While the half-life in circulation is between 2–5 min, it is stated as 1–2 days in the dermis and 1–2 weeks in the cartilage tissue. The HA half-life increases in conditions such as severe blood loss, septicemia, severe burns and major surgery. The vast majority is eliminated through the lymphatic way. Up to 80–90% of the circulating HA undergoes

catabolism in the liver and 10% is eliminated in the kidney [6]. Today, it is widely used in many branches of medicine such as orthopedics, dermatology, plastic surgery and cardiovascular surgery. Neither contraindications nor interactions with drugs have been reported to date [5,8].

In this review, the data about whether HA is effective in reducing acute and chronic side effects caused by radiotherapy were discussed in the light of the literature.

The function of hyaluronic acid in the organism

HA has a high water binding capacity. Water retention, which is important for all healing processes, is very high in hyaluronic acid. It provides stability and elasticity in the intercellular space under normal physiological conditions. It plays an active role with fibrin in all steps of recovery at the time of injury [9]. It reduces inflammation by neutralizing free oxygen radicals in the wound area. HA contributes to the migration and differentiation of mesenchymal and epithelial cells. Thus, it accelerates tissue repair by increasing collagen storage and angiogenesis [10]. It reduces the risk of infection by preventing bacterial adhesion with its anti-adhesive properties [8]. The abundance of HA in fetal wounds plays a role in scar-free healing by providing a highly organized cellular structure and matrix. It has angiogenic, inflammatory and immunostimulating properties. In this way, it has been described that the body is a warning system [11–14]. It is also involved in ensuring cell-cell and cell-matrix interactions, balancing osmotic pressure, removing waste and balancing the distribution of high molecular weight proteins. Along with its basic features, it can undertake different tasks depending on the tissue it is found in and the cell type it is secreted from [8–14].

Clinical use of hyaluronic acid

Today, it has become a biomedical product used in different fields of medicine such as orthopedics, dermatology, cardiovascular surgery and cancer diagnosis [5]. Due to its success in pre-

venting scar tissue, it is subject to both clinical and experimental studies. In fetal wounds, wounds heal without scar due to high HA in the fetus [15]. In the study conducted, it was reported that eye drops containing HA applied after cataract operations accelerated tissue repair [12]. It has been observed that the locally used form penetrates into the epithelial tissue, accelerating keratinocyte proliferation and moisturizing the skin by increasing the amount of retinoic acid. In addition, its injection as a cosmetic filler (thickening of the lips, filling of facial wrinkles or soft tissue depressions) received FDA approval in 2003 [14]. It also creates a physical barrier, reducing the adhesion between the nerve and the surrounding tissue [16,17].

Use of HA in radiotherapy

There is quite a limited number of studies on the application of this biomaterial, which is frequently preferred in many fields due to its multifunctional structure listed above, in the field of radiotherapy (RT). Studies have generally focused on patients with breast cancer and prostate cancer. Very few are related to gynecological cancer and head and neck cancer. The mechanism of action on RT is based on the decreasing lymphocyte migration and proliferation, and inhibiting the phagocytosis of granulocytes and macrophage movements [18–22].

Studies conducted on patients with breast cancer receiving RT have generally examined the effect of HA on radiodermatitis. Its effect on acute and chronic adverse reactions has been studied. In the study of Struik et al, they applied HA together with a brachytherapy catheter in patients with early stage breast cancer who will undergo accelerated partial breast radiation. They stated that HA reduced pain, redness, skin/subcutaneous hardening, surgical site infection, pigmentation and radiation dermatitis. As a result, HA was reported to reduce late skin toxicity in patients who underwent chest brachytherapy or robotic surgery [23]. In the study conducted by Primavera et al, it was stated that HA (MAS065D (Xclair)) used 3-times a day in dermatitis caused by radiation in breast cancer patients is effective in im-

proving the skin appearance, erythema and side effects seen in skin hydration, apart from pain and itching [24]. In a prospective study, lotion, which is a mixture of 3% urea, polidocanol and hyaluronic acid, has been used in a standard regimen or intensively from the beginning of RT or on the onset of the symptoms in dermatitis due to RT for breast cancer. It was stated that the recovery rate of radiodermatitis was lower in the standard group [25]. Generally, there are studies showing that HA is beneficial, and there are also studies showing its negative effect. Pinnix et al compared HA and petrolatum gel in patients who underwent RT after breast conserving surgery and developed grade 2 dermatitis. They stated that topically applied HA gel increased the severity of radiodermatitis and was not effective [26].

Studies on the acute and chronic effects of HA in different RT techniques and doses have been conducted in patients with prostate cancer. It has been stated that it has positive effects according to the results of the studies. Gacci et al reported that HA and chondroitin sulfate applied to the bladder in patients receiving RT for prostate cancer are effective in the treatment of radiation-induced cystitis or bladder pain syndrome [27]. In a phase II study, HA gel was injected with fiducialin transrectal implantation between the rectum and prostate in 30 patients with low or moderate risk prostate cancer who were scheduled for hypofractionated RT. They reported that there was no complication related to HA and rectal toxicity caused by RT decreased [28]. In another phase II study, it was stated that HA injection into the rectal wall was effective in reducing acute genitourinary toxicity in patients with prostate cancer undergoing hypofractionated RT [29]. In another study similar to this, it was reported that HA applied to perirectal adipose tissue in patients who underwent intensity modulated brachytherapy or external beam radiation therapy due to prostate cancer was effective in preventing adverse effects related to RT without any side effects [30]. Moreover, Chapet et al reported that even if the dose of HA applied to the rectal wall is increased in

patients undergoing stereotactic body radiation therapy due to prostate cancer, there was no increase in the rectal dose. They reported that this meant that acute and chronic toxicity would decrease significantly [31]. In the study of Wider et al, it was stated that HA reduces the side effects related to treatment in patients with prostate cancer who underwent brachytherapy, thus providing an improvement in the quality of life [32]. It has also been reported that it reduces rectal bleeding and mucosal damage in patients who are administered low-dose and high-dose brachytherapy [33,34].

When looking at the studies on other tumors, it is seen that it is generally written on head-neck and gynecological tumors. Preastan et al applied HA gel (once a day for 20 days) in the patient who received RT with cetuximab due to squamous cell carcinoma of the base of the tongue. They reported that HA reduced pain, ulceration, infection and swelling and increased the quality of life [20]. In another case report, it was stated that the large-particle HA gel was effective in the treatment of dry eye caused by RT [35]. In the clinical study conducted by Wu et al, it was reported that erythema and dry desquamation decreased in patients who were applied subcutaneous HA immediately after interstitial brachytherapy due to parotid gland tumor [36]. In the treatment of oral mucositis caused by RT, it has been reported that there is no difference in reducing pain and correcting eating and drinking disorders when HA and standard treatment meet [37].

It has been reported that HA in genitourinary system cancers increases the quality of life in patients. Dinicola et al reported that HA protects and prevents acute (itching, bleeding, burning, and inflammation in the vaginal mucosa) and chronic (fibrosis, inflammation in the vaginal mucosa) side effects in patients who received pelvic RT and brachytherapy for cervical cancer [18]. In another randomized clinical study, patients who received RT for cervical cancer were divided into two groups. Low molecular weight HA vaginal suppositories were used in one group from the beginning

of the treatment. It was reported that vaginal dryness, dyspareuni, and vaginal inflammation were less common in the group using HA ($P < 0.001$). As a result, they reported that HA allows uninterrupted completion of RT and improves the quality of life [22]. In the study conducted by Murakami et al, HA gel injection was applied to the vesicovaginal septum in patients in whom high-dose brachytherapy was planned for cervical cancer. They reported that hematuria, bleeding, bladder wall injury or urethral injury decreased in patients due to the lowering of the dose of radiotherapy in the bladder [38]. Shao et al compared patients who received hyperbaric oxygen therapy and intravesical HA in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. They reported that both treatments reduced bladder bleeding, pelvic pain and urination frequency in patients they followed for 18 months [21]. In a randomized double-blind study by Ligura et al, they used HA cream to prevent acute skin reactions in patients with head-neck, pelvic and breast cancer. They stated that HA reduced the incidence and severity of acute radiation dermatitis [39]. In the review written by Cosentino and Piro, they looked at the efficacy and reliability of HA in the side effects caused by radiotherapy in the vagina and rectal mucosa in patients who received pelvic RT and stated that HA improved the patient's quality of life by reducing radiation-induced inflammation [19].

Conclusion

As a result, it is an accepted view in the literature that HA is an effective method in the treatment of side effects caused by RT. While this agent is preferred, it seems to be an important factor in its preference for treatment in criteria such as its easy availability, non-toxicity to other tissues with its dosage and application method, radioprotective properties by preventing fibrosis and adhesion, preventing inflammation by reducing the immune response and minimizing scar tissue and low cost. It appears that evidence-based data on its current effectiveness are actually lacking. Comparative studies with other treatment meth-

ods are limited. Studies investigating its use in radiotherapy related side effects are needed.

References

- Ahmadian E, Dizaj SM, Eftekhari A et al. The potential applications of hyaluronic acid hydrogels in biomedicine. *Drug Res (Stuttg)*. 2020; 70(1): 6–11. doi: 10.1055/a-0991-7585.
- Zhu J, Tang X, Jia Y et al. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – a review. *Int J Pharm* 2020; 578: 119127. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119127.
- Walker K, Basehore BM, Goyal A et al. Hyaluronic acid. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020.
- Kim JH, Moon MJ, Kim DY et al. Hyaluronic acid-based nanomaterials for cancer therapy. *Polymers (Basel)* 2018; 10(10): 1133. doi: 10.3390/polym10101133.
- Huynh A, Prierer R. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydr Res* 2020; 489: 107950. doi: 10.1016/j.carres.2020.107950.
- Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol* 2004; 83(7): 317–325. doi: 10.1078/0171-9335-00392.
- Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005; 19(3): 308–318. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01180.x.
- Necas J, Bartosikova, Brauner P et al. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina* 2008; 53(8): 397–411.
- Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G et al. Hyaluronic acid: redefining its role. *Cells* 2020; 9(7): 1743. doi: 10.3390/cells9071743.
- Lloyd L, Kennedy JF, Methacanon M et al. Carbohydrate polymers as wound management aids. *Carbohydrate Polymers* 1998; 37(3): 315–322.
- Hiro D, Ito A, Matsuta K et al. Hyaluronic acid is an endogenous inducer of interleukin-1 production by human monocytes and rabbit macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 140(2): 715–722. doi: 10.1016/0006-291x(86)90790-4.
- Vigetti D, Karousou E, Viola M et al. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta* 2014; 2(1): 2452–2459. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.001.
- Goldberg RL, Toole BP. Hyaluronate inhibition of cell proliferation. *Arthritis Rheum* 1987; 30(7): 769–778. doi: 10.1002/art.1780300707.
- Ariyoshi W, Okinaga T, Knudson W et al. High molecular weight hyaluronic acid regulates osteoclast formation by inhibiting receptor activator of NF- κ B ligand through Rho kinase. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(1): 111–120. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.013.
- Lovvorn HN, Cass DL, Sylvester KG et al. Hyaluronan receptor expression increases in fetal excisional skin wounds and correlates with fibroplasia. *J Pediatr Surg* 1998; 33(7): 1062–1069. doi: 10.1016/s0022-3468(98)90532-2.
- Dam-Hieu P, Lacroix C, Said G et al. Reduction of postoperative perineural adhesions by Hyaloglide gel: an experimental study in the rat sciatic nerve. *Neurosurgery* 2005; 56 (2 Suppl): 425–433; doi: 10.1227/01.neu.0000156845.41626.e9.
- Ikedo K, Yamauchi D, Osamura N et al. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. *Br J Plast Surg* 2003; 56(4): 342–347. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00197-8.
- Dinicola S, Pasta V, Costantino D et al. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol* 2015; 67(6): 523–531.
- Cosentino D, Piro F. Hyaluronic acid for treatment of the radiation therapy side effects: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(21):7562–7572. doi: 10.26355/eurrev_201811_16298.
- Presta G, Pulatti A, Bonetti L et al. Effectiveness of hyaluronic acid gel (Jalosome soothing gel) for the treatment of radiodermatitis in a patient receiving head and neck radiotherapy associated with cetuximab: a case report and review. *Int Wound J* 2019; 16(6): 1433–1439. doi: 10.1111/iwj.13210.
- Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012; 109(5): 691–694. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10550.x.
- Delia P, Sansotta G, Pontoriero A et al. Clinical evaluation of low-molecular-weight hyaluronic acid-based treatment on onset of acute side effects in women receiving adjuvant radiotherapy after cervical surgery: a randomized clinical trial. *Oncol Res Treat* 2019; 42(4): 217–223. doi: 10.1159/000496036.
- Struik GM, Godart J, Verduijn GM et al. A randomized controlled trial testing a hyaluronic acid spacer injection for skin toxicity reduction of brachytherapy accelerated partial breast irradiation (APBI): a study protocol. *Trials* 2018; 19(1): 689. doi: 10.1186/s13063-018-3035-3.
- Primavera G, Carrera M, Berardesca E et al. A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol* 2006; 25(3): 165–171. doi: 10.1080/15569520600860009.
- Pardo Masferrer J, Murcia Mejía M, Vidal Fernández M et al. Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(1): 43–48. doi: 10.1007/s12094-010-0465-0.
- Pinnix C, Perkins GH, Strom EA et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4): 1089–1094. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.021.
- Gacci M, Saleh O, Giannesi C et al. Bladder instillation therapy with hyaluronic acid and chondroitin sulfate improves symptoms of postradiation cystitis: prospective pilot study. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14(5): 444–449. doi: 10.1016/j.clgc.2016.01.016.
- Boissier R, Udrescu C, Rebillard X et al. Technique of injection of hyaluronic acid as a prostatic spacer and fiducials before hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2017; 99: 265–269. doi: 10.1016/j.urology.2016.09.045.
- Chapet O, Decullier E, Bin S et al. Prostate hypofractionated radiation therapy with injection of hyaluronic acid: acute toxicities in a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(4): 730–736. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.027.
- Prada PJ, Fernández J, Martínez AA et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(1): 95–102. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.034.
- Chapet O, Udrescu C, Tanguy R et al. Dosimetric implications of an injection of hyaluronic acid for preserving the rectal wall in prostate stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(2): 425–432. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.10.039.
- Wilder RB, Barne GA, Gilbert RF et al. Cross-linked hyaluronan gel improves the quality of life of prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Brachytherapy* 2011; 10(1): 44–50. doi: 10.1016/j.brachy.2009.12.005.
- Prada PJ, Gonzalez H, Menéndez C et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients. *Brachytherapy* 2009; 8(2): 210–217. doi: 10.1016/j.brachy.2008.11.010.
- Prada PJ, Jimenez I, González-Suárez H et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy* 2012; 11(2): 105–110. doi: 10.1016/j.brachy.2011.05.003.
- Peckinpaugh JL, Reddy HS, Tower RN. Large particle hyaluronic acid gel for the treatment of lower eyelid retraction associated with radiation-induced lipoatrophy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2010; 26(5): 377–379. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181cc85b0.
- Wu WJ, Gao Y, Liu SM et al. Subcutaneous injection of hyaluronic acid to decrease acute skin toxicity after adjuvant interstitial brachytherapy in parotid gland cancer patients: a nonrandomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2020; 78(1): 167–172. doi: 10.1016/j.joms.2019.09.005.
- Barber C, Powell R, Ellis A et al. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007; 15(4): 427–440. doi: 10.1007/s00520-006-0171-1.
- Murakami N, Shima S, Kashihara T et al. Hyaluronic gel injection into the vesicovaginal septum for high-dose-rate brachytherapy of uterine cervical cancer: an effective approach for bladder dose reduction. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11(1): 1–7. doi: 10.5114/jcb.2019.82612.
- Liguori V, Guillemin C, Pesce GF et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 42(2): 155–161. doi: 10.1016/s0167-8140(96)01882-8.

Association of polymorphisms in nucleotide excision repair pathway genes with susceptibility to cutaneous melanoma

Vztah mezi polymorfizmy genů nukleotidové excizní reparace a náchylností ke kožnímu melanomu

Hashemzahi A.¹, Ghadyani M.², Asadian F.³, Dastgheib S.A.⁴, Kargar S.⁵, Neamatzadeh H.^{6,7}, Akbarian E.⁸, Emarati A.⁸

¹Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Department of Advanced Medical Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

³Department of Medical Laboratory Sciences, School of Paramedical Science, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁴Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shiraz university of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁵Department of General Surgery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁶Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁷Mother and Newborn Health Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁸Children Growth Disorder Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Summary

Background: The effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) at nucleotide excision repair (NER) pathway on susceptibility to cutaneous melanoma (CM) are of great interest. To date, several epidemiological studies have evaluated whether the *XPC*, *XPB*, *XPD* and *XPG* polymorphisms are associated with CM. However, those studies results are controversial or inconclusive. Therefore, we conducted a study to evaluate the association of seven frequently investigated NER pathway polymorphisms with CM risk. **Methods:** A total of 150 patients diagnosed with CM and 150 healthy controls were enrolled in the study. Seven SNPs in the NER pathway including *XPC* (Lys939Gln and Ala499Val), *XPD* (Lys157Gln, Asp272Asn, and Arg751Arg), *XPG* (Asp1104His) and *XPB* (Arg415Gln) were analyzed by polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism assay. **Results:** There was no a significant association between *XPC* Lys939Gln, Ala499Val; *XPD* Asp272Asn, Arg751Arg, Arg751Arg; *XPB* Arg415Gln; and *XPG* Asp1104His polymorphisms and an increased risk of CM. **Conclusions:** This study results revealed that the *XPC*, *XPD*, *XPG* and *XPB* polymorphisms were not risk factor for susceptibility to CM. However, more well-designed with larger sample size studies in different populations are necessary to further evaluate and validate our results. Future studies which take into account gene-gene and gene-environment interactions are warranted for more precise evidence and further elucidation of the underlying mechanism of CM.

Key words

cutaneous melanoma – nucleotide excision repair – single nucleotide polymorphism – association

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Fatemeh Asadian, MD

Department of Medical Laboratory Sciences

School of Paramedical Science

Shiraz University of Medical Sciences

Shiraz

Iran

e-mail: asadian@sums.ac.ir

Submitted/Obdrženo: 22. 7. 2020

Accepted/Přijato: 24. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021350

Souhrn

Východiska: Účinky jednonukleotidových polymorfizmů (single nucleotide polymorphisms – SNPs) genů nukleotidové excizní reparační (nucleotide excision repair – NER) na náchylnost ke kožnímu melanomu (cutaneous melanoma – CM) jsou předmětem velkého zájmu. V současné době je v několika epidemiologických studiích hodnoceno, zda polymorfizmy *XPC*, *XPB*, *XPD* a *XPG* souvisí s CM. Výsledky těchto studií jsou ale kontroverzní nebo nevedou k jednoznačnému závěru. Proto jsme provedli studii s cílem zhodnotit vztah mezi sedmi často zkoumanými polymorfizmy dráhy NER a rizikem CM. **Metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 150 pacientů s diagnózou CM a 150 zdravých kontrol. Sedm SNPs dráhy NER vč. *XPC* (Lys939Gln a Ala499Val), *XPB* (Lys157Gln, Asp272Asn a Arg751Arg), *XPD* (Asp1104His) a *XPG* (Arg415Gln) bylo analyzováno stanovením polymorfizmu délky štěpných fragmentů pomocí polymerázové řetězové reakce. **Výsledky:** Mezi polymorfizmy *XPC* Lys939Gln, Ala499Val, *XPD* Asp272Asn, Arg751Arg, Arg751Arg, *XPG* Arg415Gln a *XPD* Asp1104His a zvýšeným rizikem CM nebyl zjištěn významný vztah. **Závěry:** Tato studie odhalila, že polymorfizmy *XPC*, *XPB*, *XPD* a *XPG* nebyly pro náchylnost k CM rizikovým faktorem. Pro další hodnocení a validaci našich výsledků je třeba více studií s dobrým designem a vyšším počtem subjektů v různých populacích. Přesnější důkazy a další objasnění vlastního mechanismu CM přinesou v budoucnosti studie, které budou brát v úvahu interakce mezi geny jako takovými a mezi geny a prostředím.

Klíčová slova

kožní melanom – nukleotidová excizní reparační – jednonukleotidový polymorfizmus – vztah

Introduction

Each year, tens of millions of cases are diagnosed with a malignancy worldwide, and more than half of them eventually die from it [1–5]. Cutaneous melanoma (CM) is an aggressive tumor of melanocytes in the skin [6]. CM causes more deaths than any other skin tumor, and the annual incidence of this disease has increased dramatically, which makes it one of the fastest growing cancers worldwide [7]. Estimates of the worldwide incidence revealed 232,000 new cases and 55,000 deaths for CM in 2012, with a 15th place among most common cancers worldwide [8]. The incidence and mortality rates of cutaneous melanoma differ widely by ethnic background [9]. In the United States, CM is among the top ten of leading cancer sites with a 5th place for men and a 6th place for women [10]. In less than 10 years, melanoma treatment has been revolutionized. However, the outcome for melanoma is highly dependent on the stage of the disease [6,11]. The etiology of melanoma is multifactorial and includes both environmental and genetic factors [6]. The most important risk factor for developing melanoma is exposure to skin color and ultraviolet radiation intensity [12]. Approximately 10% of CM cases have affected relatives, thus positive family history of CM may be associated with an increased risk of CM [13]. Recent advances in molecular genetic technology, notably next-generation sequencing (NGS), have led to the identification of multiple loci in-

involved in the development and progression of CM such as genetic variations at nucleotide excision repair (NER) pathway [14,15].

The human genome is frequently subjected to damage from several deleterious environmental agents, e.g. ultraviolet (UV) light, chemotherapeutic agents or radiation, and endogenous weak mutagens, e.g. reactive oxygen species and metabolites like alkylating agents [16,17]. NER is the major mechanism in the process of DNA repair, which is mainly implicated in the replacement of bulky and helix distorting adducts with newly synthesized DNA segments. The major proteins involved in NER include XPA, XPC, XPB, XPD, XPE, XPF, XPG and ERCC [18]. Previously published epidemiological studies have indicated the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in NER pathway genes and development of different cancers [19,20]. Hence, genetic alteration of NER-related genes may be closely related to the occurrence and development of CM [21–23]. In this study, we have evaluated association of seven potential functional polymorphisms including *XPC* (Lys939Gln and Ala499Val), *XPB* (Lys157Gln, Asp272Asn, and Arg751Arg), *XPD* (Asp1104His) and *XPF* (Arg415Gln) with a risk of CM.

Materials and methods

Subjects

A total of 150 patients diagnosed with CM were enrolled between February 2015 and September 2018. The cases

were eligible if they had newly diagnosed and histologically confirmed CM without undergoing radiotherapy and chemotherapy treatment. During the same period, 150 age- and gender-matched healthy subjects were randomly selected as controls from the same centers. All the research subjects were unrelated ethnic Iranian population from six different cities. The study was reviewed and approved by the ethical review boards and a written informed consent was received from the guardian of each participant.

SNPs selection and genotyping

Seven potentially functional polymorphisms widely evaluated in various types of cancer including *XPC* (Lys939Gln and *XPC* Ala499Val), *XPB* (Asp272Asn, Arg751Arg and Arg751Arg), *XPF* (Arg415Gln) and *XPD* (Asp1104His) genes were selected. The selected SNPs had a high mutation frequency and were located in the noncoding or coding regions of the NER pathway. Genomic DNA was extracted from 2 mL of peripheral blood of cases and controls using the YTA Blood DNA Kit (Yekta-Tajhiz Azma, Tehran, Iran) according to the manufacturer's instructions and the samples were frozen at –80 °C. Then, the selected SNPs were genotyped using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay as described previously [24–29]. The volume of PCR reaction was performed in a final volume of 25 µL containing 50 ng of genomic DNA, 0.24 µM of each primer,

1X of Taq DNA polymerase buffer, 2.5 mM of MgCl₂, 0.20 mM of dNTP, and 1U of Taq DNA polymerase (Promega, USA). The PCR fragments of the selected SNPs were subsequently digested with their specific restriction enzyme. Then, the digested products were separated by electrophoresis on EtBr stained agarose gel and visualized under UV light.

Statistical analysis

We used the χ^2 test to evaluate the differences in the frequency distributions of the genotypes between CM cases and healthy subjects. The genotype distributions in the study population were tested to ensure conformity with Hardy-Weinberg equilibrium by means of Pearson's χ^2 test. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were used to assess the correlations between the three polymorphisms and neuroblastoma susceptibility with the unconditional multivariate logistic regression analysis. All statistical analyses were performed with SPSS 21.0 package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The P-value was considered statistically significant at < 0.05.

Results

The clinical and epidemiological parameters of CM cases and controls were presented in Tab. 1. The mean ages of patients with CM and healthy subjects were 52.11±16.4 and 51.18±17.0 years, respectively. No significant differences were observed in terms of age (P = 0.684) and gender (P = 0.816) between the case and the control groups. The genotype frequencies of the three polymorphisms are shown in Tab. 2. Genotype frequency distributions of the two SNPs in controls were in agreement with the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) (P = 0.492 for *XPC* Lys939Gln; P = 0.698 for *XPC* Ala499Val; P = 0.351 for *XPB* Asp272Asn; P = 0.371 for *XPB* Arg751Arg; P = 0.763 for *XPB* Arg751Arg; P = 0.889 for *XPD* Arg415Gln; and P = 0.111 for *XPD* Asp1104His). Our results showed that none of the *XPC* (Lys939Gln and Ala499Val), *XPB* (Lys157Gln, Asp272Asn, and Arg751Arg), *XPD* Asp1104His, and *XPD* Arg415Gln polymorphisms was significantly associated with an increased risk of CM.

Tab. 1. Clinical and demographic characteristics of cases with cutaneous melanoma and healthy subjects.

Variables	Cases (N = 150)	Controls (N = 150)	P-value
age (years, mean ± SD)	52.11 ± 16.4	51.18±17.0	0.684
gender			
female	83 (55.3)	85(56.7)	0.816
male	67 (44.7)	65(43.3)	
histological subtypes			
superficial spreading melanoma	96 (64.0)		
nodular melanoma	22 (14.7)		
lentigo maligna melanoma	16 (10.7)		
acral lentiginous melanoma	12 (8.0)		
other	4 (2.6)		
tumor thickness			
≤ 1 mm	94 (62.7)		
> 1 mm	56 (37.3)		
ulceration at primary lesion			
yes	43 (28.7)		
no	107 (71.3)		
sentinel lymph node metastasis			
yes	29 (19.3)		
no	121 (80.7)		

Discussion

To the best knowledge, this is the first study to evaluate the association of *XPC* (Lys939Gln and Ala499Val), *XPB* (Lys157Gln, Asp272Asn, and Arg751Arg), *XPD* Asp1104His and *XPD* Arg415Gln polymorphisms with susceptibility to CM in Iranian population. The current case-control study results revealed that none of the *XPC* Lys939Gln, *XPC* Ala499Val; *XPB* Asp272Asn, Arg751Arg and Arg751Arg; *XPD* Arg415Gln and *XPD* Asp1104His polymorphisms were associated with an increased risk of CM. Povey et al evaluated the association of DNA repair gene polymorphisms and genetic predisposition to CM in a Scottish population. Their results showed that polymorphisms at *ERCC1* and *XPD* genes that act together in a complex to make an incision to the 5' side of a DNA lesion were associated with CM risk [30].

The *XPC* gene plays an important role in the early step of Global Genome Re-

pair pathway (GGR), especially in damage recognition, open complex formation, and reparation via a complex composed by HR23B-XPC-CEN during GGR pathway [31,32]. *XPC* gene is localized on chromosome 3p25 and consists of 16 exons and 15 introns. To date, more than 2,582 polymorphic variants in the *XPC* gene have been identified [33]. Two common polymorphic loci of the *XPC* gene, rs2228000 (G>A, Ala499Val) and rs2228001 (G>T, Lys939Gln) have been investigated in association with the risk of CM. Our results showed that *XPC* Ala499Val and Lys939Gln polymorphisms were not associated with CM risk in our population, confirming the results reported for the same polymorphism by Povey et al in the Scottish population. Previous meta-analyses also reported inconsistent results about the association between these polymorphisms and risk of CM [30]. In a meta-analysis of eight studies with 4,631 CM cases

Tab. 2. Genotype and allele frequencies of the polymorphisms at nucleotide excision repair pathway and cutaneous melanoma risk.

SNPs	Genotypes/ Alleles	Frequency		OR	Odds ratio 95% CI	P-value
		Cases (N = 150)	Controls (N = 150)			
XPC Lys939Gln (A>C)	AA	55 (28.7)	49 (28.0)	Ref.		
	AC	69 (50.0)	77 (53.3)	0.808	0.513–1.271	0.356
	CC	26 (21.3)	24 (18.7)	1.101	0.600–2.021	0.757
	A	179 (53.7)	175 (54.7)	Ref.		
XPC Ala499Val (G>A)	C	121 (46.3)	125 (45.3)	0.946	0.683–1.310	0.740
	GG	80 (27.3)	79 (31.3)	Ref.		
	GA	57 (48.0)	61 (46.0)	0.894	0.563–1.422	0.636
	AA	13 (24.7)	10 (22.7)	1.328	0.564–3.131	0.516
XPD Lys157Gln (A>C)	G	217 (51.3)	219 (54.3)	Ref.		
	A	83 (48.7)	81 (46.7)	1.034	0.722–1.481	0.855
	AA	43 (28.7)	42 (28.0)	Ref.		
	AC	75 (50.0)	80 (53.3)	0.875	9.556–1.377	0.564
XPD Asp272Asn (G>A)	CC	32 (21.3)	28 (18.7)	1.182	0.670–2.083	0.577
	A	161 (53.7)	164 (54.7)	Ref.		
	C	139 (46.3)	136 (45.3)	1.041	0.755–1.435	0.806
	GG	41 (27.3)	47 (31.3)	Ref.		
XPD Arg751Arg (C>A)	GA	72 (48.0)	69 (46.0)	1.084	0.688–1.705	0.729
	AA	37 (24.7)	34 (22.7)	1.117	0.656–1.903	0.407
	G	161 (53.7)	157 (52.3)	Ref.		
	A	139 (43.3)	143 (47.6)	1.128	0.818–1.554	0.736
XPD Arg751Arg (C>A)	CC	48 (32.0)	42 (28.0)	Ref.		
	CA	65 (43.3)	73 (48.7)	0.807	0.512–1.271	0.354
	AA	37 (24.7)	35 (23.3)	1.076	0.633–1.828	0.787
	C	161 (53.7)	157 (52.3)	Ref.		
XPG Asp1104His (A>C)	A	139 (43.3)	143 (47.6)	0.948	0.688–1.306	0.744
	AA	79 (52.7)	81 (54.0)	Ref.		
	AC	53 (35.3)	58 (38.7)	0.867	0.542–1.385	0.550
	CC	18 (12.0)	11 (7.3)	1.723	0.784–3.785	0.175
XPF Arg415Gln (G>A)	A	211 (70.3)	220 (73.3)	Ref.		
	C	89 (29.7)	80 (26.7)	1.160	0.812–1.666	0.414
	GG	69 (46.0)	81 (54.0)	Ref.		
	GA	61 (40.7)	53 (35.3)	1.254	0.786–2.001	0.342
XPF Arg415Gln (G>A)	AA	20 (13.3)	16 (10.7)	1.288	0.640–2.595	0.478
	G	199 (66.3)	215 (71.7)	Ref.		
	A	101 (33.7)	85 (28.3)	1.284	0.907–1.816	0.158

CI – confidence interval, OR – odds ratio, SNPs – single nucleotide polymorphisms

and 5,111 controls, Jiang et al evaluated the association of *XPC* Lys939Gln polymorphism with CM risk. Their pooled data suggested that *XPC* Lys939Gln polymorphism was not significantly associated with CM risk [32]. In a meta-analysis, Zhou et al found an association between *XPC* Lys939Gln polymorphism and CM risk [34].

The human *XPD* gene is located at chromosome 19q13.3, possesses both single strand DNA-dependent ATPase and 5'-3' DNA helicase activities and participates in DNA unwinding during NER. It is reported that genetic variants at *XPD* gene reduced the helicase activity, causing repair activity of NER pathway in a lower DNA and increasing cancer susceptibility [35]. Our study results failed to show an association between three Asp272Asn, Arg751Arg, Asp272Asn polymorphisms at *XPD* gene and susceptibility to CM. The Scottish study involving 596 CM patients and 441 population-based controls also reported no association between the *XPD* Lys751Gln polymorphism and CM risk [30]. Other two studies in Poland and UK did not report an association between single *XPD* polymorphisms and CM [36,37]. However, Debniak et al found that *XPD* haplotypes were associated with susceptibility to CM in a Polish population [37]. In a meta-analysis of eleven studies with 5,961 cases and 8,669 controls, Sun et al evaluated an association between *XPD* Lys751Gln polymorphism and CM among Caucasians. Their pooled data suggest that there was no evidence for a major role of *XPD/ERCC2* Lys751Gln polymorphism in the pathogenesis of CM among Caucasians [38]. However, in other meta-analysis including 3,492 cases and 5,381 controls, Liu et al revealed that the *XPD* Lys751Gln polymorphism has contributed to CM susceptibility, and *XPD* is a possible drug target [39]. Zhu et al assessed an association of *XPD* Lys751Gln and Asp312Asn polymorphisms with skin cancer risk in a meta-analysis. They have reported that *XPD* Lys751Gln polymorphism was not associated with a risk of skin cancer under all genetic models. Their stratified analysis by tumor type revealed that *XPD* Lys751Gln polymorphism was not asso-

ciated with an increased risk of non-melanoma skin cancer, but was significantly associated with an increased risk of CM. However, they have showed that *XPD* Asp312Asn polymorphism is not significantly associated with a risk of non-melanoma and melanoma skin cancers [40].

The human *XPG* gene encodes a structure-specific endonuclease that cuts the damaged DNA strand 3' to the lesion near the junction between the unpaired damaged strand and downstream undamaged duplex DNA [24,41] and *XPG* has a noncatalytic role in NER which is necessary in the incision complex to permit the *XPF/ERCC1* heterodimer to make the 5'-cut [42]. The human *XPG* gene is located on chromosome 13q32-33, encodes a protein with a predicted molecular mass of 133 kDa [43]. Previous studies indicated that *XPG* Asp1104His polymorphism can influence the DNA repair ability for tobacco and alcohol-induced DNA damage, thereby increasing the susceptibility to cancer. In this study, we have not found a significant association between *XPG* rs17655 polymorphism and development of CM. In a meta-analysis of eight published case-control studies with 5,212 cases and 7,045 controls, Xu et al evaluated the association of *XPG* Asp1104His polymorphism with CM susceptibility. Their results revealed that the *XPG* Asp1104His polymorphism was a risk factor for CM susceptibility [41]. However, Li et al did not find evidence of an association between *XPD* genotypes and development of CM [44].

The human *XPF* gene is involved in the 5' incision made during nucleotide excision repair and maintaining chromosome stability [45,46]. It is located at chromosome 16p13.12, consists of 11 exons and spanning about 28.2 kb [42]. Further, *XPF/ERCC1* heterodimer participates in the repair of „crosslink“ damage that harmfully links the two DNA strands [47]. Our results failed to show a significant association between *XPF* Arg415Gln polymorphism and CM risk. However, Oliveira et al revealed in a case-control study that polymorphisms at *XPC*, *XPF*, *TP53* and *GSTP1* pathways of the DNA repair genes are important determinants of CM in individuals from south-eastern

Brazil [48]. Moreover, Gomez et al found that inherited abnormalities in DNA repair pathway related to *XPF* Arg415Gln polymorphism might be a prognostic factor for overall survival of Brazilian CM patients [49]. Povey et al also supported that *XPF* Arg415Gln polymorphism is associated with a risk of CM Scottish patients [30].

Conclusions

This study results showed that all the seven polymorphisms at *XPC* (Lys939Gln and Ala499Val), *XPD* (Lys157Gln, Asp272Asn, and Arg751Arg), *XPG* (Asp1104His) and *XPF* (Arg415Gln) genes may not associate with an increased risk of CM. However, more well-designed studies with larger sample size in different ethnicities are necessary to further evaluate and verify our results. Future studies which take into account gene-gene and gene-environment interactions are warranted for more precise evidence and further elucidation of the underlying mechanism of CM.

Acknowledgments: We thank the anonymous reviewers for reviewing this manuscript.

Funding: This work was supported by Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

Availability of data and material: The datasets generated and/or analyzed during this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions: FA and MAG conceptualized the study. SK and HN designed the study and the interview guide. Data analysis was done by SAD and HN. Manuscript was written and critically reviewed by GRD, HN, EA and AE. All authors read and approved the final manuscript.

References

- Ghaemmaghami F, Zarchi MK, Gilani MM et al. Uterine sarcoma: clinicopathological characteristics, treatment and outcome in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9(3): 421–426.
- Behtash N, Karimi Zarchi M, Deldar M. Preoperative prognostic factors and effects of adjuvant therapy on outcomes of early stage cervical cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10(4): 613–618.
- Karimi Zarchi M, Akhavan A, Gholami H et al. Evaluation of cervical cancer risk-factors in women referred to Yazd-Iran hospitals from 2002 to 2009. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(2): 537–538.
- Ghaemmaghami F, Zarchi MK, Mousavi A. Surgical management of primary vulvar lymphangioma: case report and post-radiation: case series and review of literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15(2): 205–208. doi: 10.1016/j.jmig.2007.09.005.
- Binesh F, Zarchi MK, Vahedian H et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: bcr2012006675. doi: 10.1136/bcr-2012-006675.

6. Niktabar SM, Latifi SM, Moghimi M et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with risk of cutaneous melanoma. A meta-analysis based on 40 case-control studies. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019; 106: 268–279. doi: 10.5114/dr.2019.86909.
7. Iglesias-Pena N, Paradelo S, Tejera-Vaquero A et al. Cutaneous melanoma in the elderly: review of a growing problem. *Actas Dermosifiliogr* 2019; 110(6): 434–447. doi: 10.1016/j.ad.2018.11.009.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–386. doi: 10.1002/ijc.29210.
9. Cormier JN, Xing Y, Ding M et al. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. *Arch Intern Med* 2006; 166(17): 1907–1914. doi: 10.1001/archinte.166.17.1907.
10. Melanoma stats, facts, and figures n.d. [online]. Available from: <http://www.optisigma.pt/editor/wp-content/uploads/2016/11/Melanoma-Stats-Facts-and-Figures-All-at-Melanoma.pdf>.
11. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review). *Int J Oncol* 2018; 52(4): 1071–1080. doi: 10.3892/ijo.2018.4287.
12. Yu J, Luo X, Huang H et al. Clinical characteristics of malignant melanoma in southwest China: a single-center series of 82 consecutive cases and a meta-analysis of 958 reported cases. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165591. doi: 10.1371/journal.pone.0165591.
13. Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet* 2016; 53(1): 1–14. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103150.
14. Leibel D, Laspe P, Emmert S. Nucleotide excision repair and cancer. *J Mol Histol* 2006; 37(5–7): 225–238. doi: 10.1007/s10735-006-9041-x.
15. Paszkowska-Szczur K, Scott RJ, Serrano-Fernandez P et al. Xeroderma pigmentosum genes and melanoma risk. *Int J Cancer* 2013; 133(5): 1094–1100. doi: 10.1002/ijc.28123.
16. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009; 461(7267): 1071–1078. doi: 10.1038/nature08467.
17. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutag* 2017; 58(5): 235–263. doi: 10.1002/em.22087.
18. Petrusseva IO, Evdokimov AN, Lavrik OI. Molecular mechanism of global genome nucleotide excision repair. *Acta Naturae* 2014; 6(1): 23–34. doi: 10.32607/20758251-2014-6-1-23-34.
19. Han C, Huang X, Hua R et al. The association between XPG polymorphisms and cancer susceptibility: evidence from observational studies. *Medicine* 2017; 96(32): e7467. doi: 10.1097/MD.00000000000007467.
20. Ge J, Liu H, Qian D et al. Genetic variants of genes in the NER pathway associated with risk of breast cancer: a large-scale analysis of 14 published GWAS datasets in the DRIVE study. *Int J Cancer* 2019; 145(5): 1270–1279. doi: 10.1002/ijc.32371.
21. Blankenburg S, König IR, Moessner R et al. Assessment of 3 xeroderma pigmentosum group C gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a case-control study. *Carcinogenesis* 2005; 26(6): 1085–1090. doi: 10.1093/carcin/bgi055.
22. Wu K-G, He X-F, Li Y-H et al. Association between the XPD/ERCC2 Lys751Gln polymorphism and risk of cancer: evidence from 224 case-control studies. *Tumour Biol* 2014; 35(11): 11243–11259. doi: 10.1007/s13277-014-2379-x.
23. Li C, Hu Z, Liu Z et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XPC, XPD, and XPG and risk of cutaneous melanoma: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12): 2526–2532. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0672.
24. ElMahgoub IR, Gouda HM, Samra MA et al. Polymorphisms of xeroderma pigmentosum genes (XPC, XPD, and XPG) and susceptibility to acute leukemia among a sample of Egyptian patients. *J Hematopathol* 2017; 10(6): 3–7. doi: 10.1007/s12308-017-0290-2.
25. López-Cima MF, González-Arriaga P, García-Castro L et al. Polymorphisms in XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 DNA repair genes and lung cancer risk in a population of Northern Spain. *BMC Cancer* 2007; 7: 162. doi: 10.1186/1471-2407-7-162.
26. Yang ZH, Liang WB, Jia J et al. The xeroderma pigmentosum group C gene polymorphisms and genetic susceptibility of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol* 2008; 47(3): 379–384. doi: 10.1080/02841860701558815.
27. Yousaf S, Khan MI, Micheal S et al. XRCC1 and XPD DNA repair gene polymorphisms: a potential risk factor for glaucoma in the Pakistani population. *Mol Vis* 2011; 17: 1153–1163.
28. Zhou C, Xie L-P, Lin Y-W et al. Susceptibility of XPD and hOGG1 genetic variants to prostate cancer. *Biomed Rep* 2013; 1(4): 679–683. doi: 10.3892/br.2013.123.
29. Zhu S, Wang A, Xia Z. Polymorphisms of DNA repair gene XPD and DNA damage of workers exposed to vinyl-chloride monomer. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208(5): 383–390. doi: 10.1016/j.ijheh.2005.05.002.
30. Povey JE, Darakhshan F, Robertson K et al. DNA repair gene polymorphisms and genetic predisposition to cutaneous melanoma. *Carcinogenesis* 2007; 28(5): 1087–1093. doi: 10.1093/carcin/bgl257.
31. Torres SM, Luo L, Lilyquist J et al. DNA repair variants, indoor tanning, and risk of melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26(5): 677–684. doi: 10.1111/pcmr.12117.
32. Jiang W, Zhang H, Chen QW et al. A meta-analysis of XPC Lys939Gln polymorphism and melanoma susceptibility. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(8): 1327–1331. doi: 10.1111/jdv.13477.
33. Hua RX, Zhu ZJ, Shen GP et al. Polymorphisms in the XPC gene and gastric cancer susceptibility in a Southern Chinese population. *OncoTargets Ther* 2016; 9: 5513–5519. doi: 10.2147/OTT.S113055.
34. Zhou L, Lu Y, Yang G et al. Quantitative assessment of the association between XPC Lys939Gln polymorphism and cutaneous melanoma risk. *Tumor Biol* 2014; 35(2): 1427–1432. doi: 10.1007/s13277-013-1196-y.
35. Zhao F, Shang Y, Zeng C et al. Association of single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes in NER pathway and susceptibility to pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(9): 11579–11586.
36. Winsey SL, Haldar NA, Marsh HP et al. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer. *Cancer Res* 2000; 60(20): 5612–5616.
37. Dębniak T, Scott RJ, Huzarski T et al. XPD common variants and their association with melanoma and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98(2): 209–215. doi: 10.1007/s10549-005-9151-2.
38. Sun Y, Zhang H, Ying H et al. A meta-analysis of XPD/ERCC2 Lys751Gln polymorphism and melanoma susceptibility. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(8): 13874–13878.
39. Liu J, Song J, Wang M-Y et al. Association of EGF rs4444903 and XPD rs13181 polymorphisms with cutaneous melanoma in Caucasians. *Med Chem* 2015; 11(6): 551–559. doi: 10.2174/1573406410666141224115516.
40. Zhu H-L, Bao J-M, Lin P-X et al. XPD Lys751Gln and Asp312Asn polymorphisms and susceptibility to skin cancer: a meta-analysis of 17 case-control studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(16): 6619–6625. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.16.6619.
41. Xu Y, Jiao G, Wei L et al. Current evidences on the XPG Asp1104His polymorphism and melanoma susceptibility: a meta-analysis based on case-control studies. *Mol Genet Genomics* 2015; 290(1): 273–279. doi: 10.1007/s00438-014-0917-2.
42. Manandhar M, Boulware KS, Wood RD. The ERCC1 and ERCC4 (XPF) genes and gene products. *Gene* 2015; 569(2): 153–161. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.026.
43. Emmert S. The human XPG gene: gene architecture, alternative splicing and single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(7): 1443–1452. doi: 10.1093/nar/29.7.1443.
44. Li C, Hu Z, Liu Z et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XPC, XPD, and XPG and risk of cutaneous melanoma: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12): 2526–2532. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0672.
45. He X-F, Liu L-R, Wei W et al. Association between the XPG Asp1104His and XPF Arg415Gln polymorphisms and risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(5): e88490. doi: 10.1371/journal.pone.0088490.
46. Wang M, Li Q, Gu C et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and risk of primary prostate cancer in Chinese Han populations. *Oncotarget* 2017; 8(15): 24362–24371. doi: 10.18632/oncotarget.13848.
47. Schärer OD. ERCC1/XPF endonuclease-positioned to cut. *EMBO J* 2017; 36(14): 1993–1995. doi: 10.15252/embj.201797489.
48. Oliveira C, Rinck-Junior JA, Lourenço GJ et al. Assessment of the XPC (A2920C), XPF (T30028C), TP53 (Arg72Pro) and GSTP1 (Ile105Val) polymorphisms in the risk of cutaneous melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(7): 1199–1206. doi: 10.1007/s00432-013-1430-4.
49. Gomez GVB, de Oliveira C, Rinck-Junior JA et al. XPC (A2920C), XPF (T30028C), TP53 (Arg72Pro), and GSTP1 (Ile105Val) polymorphisms in prognosis of cutaneous melanoma. *Tumour Biol* 2016; 37(3): 3163–3171. doi: 10.1007/s13277-015-4123-6.

Pokroky v terapii myelodysplastického syndromu

Promising treatment modalities in the therapy of myelodysplastic syndromes

Jonášová A.

I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Myelodysplastický syndrom (MDS) je velmi heterogenní onemocnění, což se odráží v terapii potřebou široké škály terapeutických přístupů. Zatím jediným skutečně kurativním přístupem je alogenní transplantace kmenových buněk. Transplantace se všemi svými riziky je ale s ohledem na medián věku nemocných s MDS (kolem 70 let) řešením jen pro malou část z nich. Hlavní terapeutické postupy jsou proto reprezentovány podpůrnou terapií, růstovými faktory, imunosupresí a od začátku tohoto tisíciletí i prvními inovativními přístupy imunomodulační a hypometylační terapie. Odpovědi ale u většiny výše zmiňovaných postupů (vyjma imunomodulační terapie pro „5q- syndrom“) nepřesahují 40 % a přežívání nemocných s agresivními formami MDS je stále krátké. Proto je v terapii MDS nutné hledat stále nové perspektivní přístupy. Až v posledních letech s pokrokem znalostí v patogenezi a molekulární genetice se začínají objevovat nové zajímavé léky. **Cíl:** Tento souhrnný článek přináší přehled o zcela nových terapeutických možnostech, často i v raných fázích klinického zkoušení.

Klíčová slova

myelodysplastický syndrom – nové postupy – terapie

Summary

Background: Myelodysplastic syndromes (MDS) are a highly heterogenous group of diseases, which is reflected in the need for a wide range of therapeutic approaches. At this time, the only curative option is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. However, given the median age of MDS patients (around 70) and all the associated risks of transplantation, this remains a viable option for only a small percentage of patients. As such, the main therapeutic approaches are supportive therapy, growth factors, immunosuppression and, as of this century, the first innovative approaches of immunomodulatory and hypomethylation therapy. Yet, patient responses to most of these therapies (with the exception of immunomodulatory therapy for “5q- syndrome”) do not exceed 40%. It is therefore imperative to continuously be looking for new promising approaches for MDS therapy. Only in recent years, with advancements in the knowledge of pathogenesis and molecular genetics, new interesting drugs have begun to emerge. **Purpose:** This summarizing article provides an overview of new therapeutic options, even those in the early stages of clinical trials.

Key words

myelodysplastic syndrome – new approaches – treatment

Práce vznikla za podpory grantů: AZV č. 16-27790A, GAČR č. 18-01687S.

This work was supported by the following grants: Agency for Medical Research (AZV) No. 16-27790A, and Grant Agency of the Czech Republic (GA ČR) No. 18-01687S.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.

I. interní klinika –
klinika hematologie

1. LF a VFN

U Nemocnice 2

128 00 Praha 2

e-mail: anna.jonasova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 1. 2021

Přijato/Accepted: 23. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021356

Úvod

Myelodysplastický syndrom představuje heterogenní skupinu klonálních chorob hemopoetické kmenové buňky charakterizovaných inefektivní krvetvorbou, periferní cytopenií, morfologickou dysplazií a nebezpečím transformace do akutní myeloidní leukemie (AML). Incidence ve věku nad 60 let se pohybuje kolem 30/100 000 osob, což činí MDS jednu z nejčastějších hematologických malignit v této věkové kategorii (graf 1) [1]. I přes stálý intenzivní výzkum je MDS jednou z nejobtížněji řešitelných hematologických malignit. Jak ukazuje incidence MDS, jde o onemocnění staršího věku a tak jak stárne naše populace, roste také počet nemocných s MDS našich ambulancí. Dnešní starší nemocní jsou často relativně fit, žijí aktivní život, a proto roste i počet kandidátů intenzivnější terapie. Příliv nových léčebných možností není sice tak rychlý, jako je tomu např. u mnohočetného myelomu či lymfoproliferativních chorob, ale přesto i u MDS zaznamenáváme recentně přísun nových nadějnějších preparátů.

S ohledem k volbě terapie dělíme nemocné s MDS na nižší a vyšší rizikové skupiny, pomáhá nám při tom skórovací systém IPSS (International Prognostic Scoring System) a nověji re-

vidovaný IPSS-R, který kombinuje více faktorů [2,3]. Graf 2 ukazuje, jak rozdílné je přežívání nemocných v jednotlivých kategoriích IPSS-R. Nízce rizikovní nemocní mají IPSS-R velmi nízké a nízké. Mezi nízce rizikové nemocné lze zařadit část nemocných se středním rizikem. Nemocní vysoce rizikovní mají skóre vysoké a velmi vysoké a patří sem i rizikovější část nemocných se středním rizikem. Riziko je dnes hodnoceno i podle přítomnosti některých mutací [4]. Právě s přílivem výsledků molekulární genetiky, se sekvenováním nové generace a s identifikací souboru prognosticky méně či více významných mutací je vzrůstající snaha implementovat mutační stav do skórovacích systémů a algoritmů terapie. Nicméně vzhledem k mnohým dalším faktorům, jako je velká různorodost mutací u MDS, jejich variabilní kombinace či vliv variantní alelické frekvence, je implementace mutačního stavu do prognostických systémů ještě nedořešená. Jak ale ukážeme v dalším textu, je existence určitých mutací již využívána k cílené terapii u nemocných s MDS.

Terapie nízce rizikových nemocných

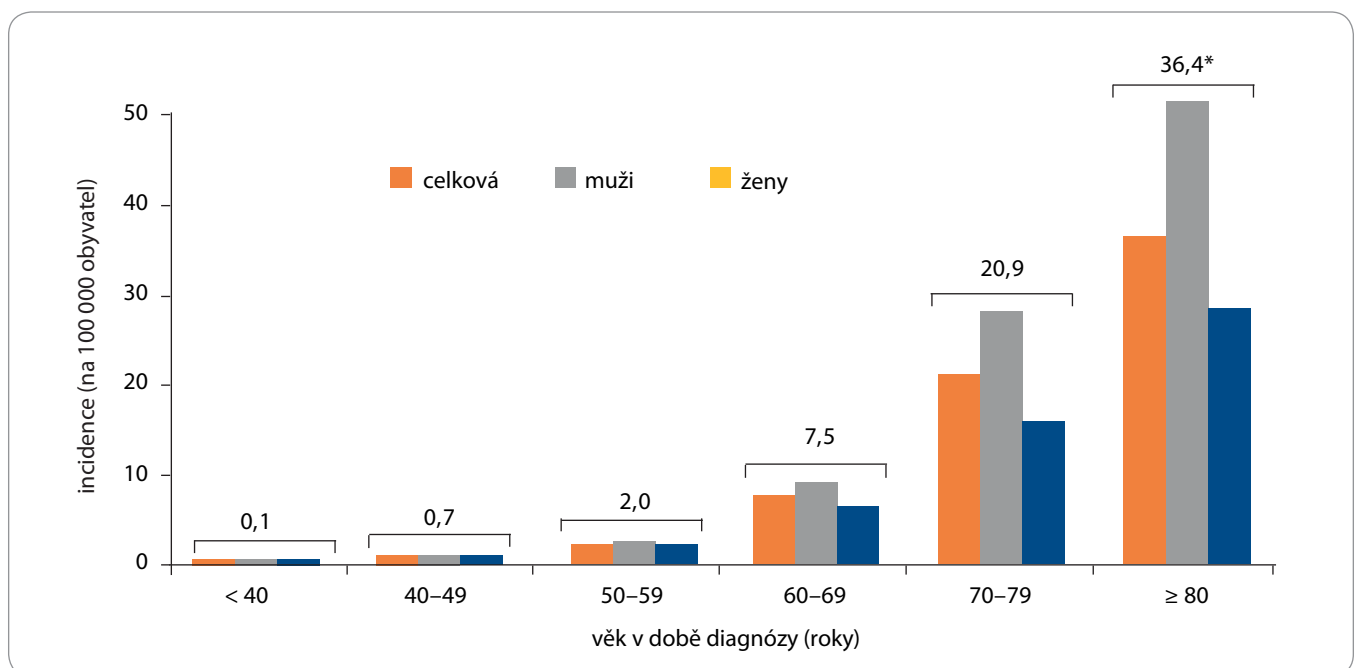
Cíle terapie nízce rizikových nemocných jsou: eliminace či zmírnění cyto-

penie, zlepšení kvality života a snaha o prodloužení délky života (overall survival – OS). Základní současné možnosti dostupné terapie u nízce rizikových nemocných s MDS ukazuje schéma 1.

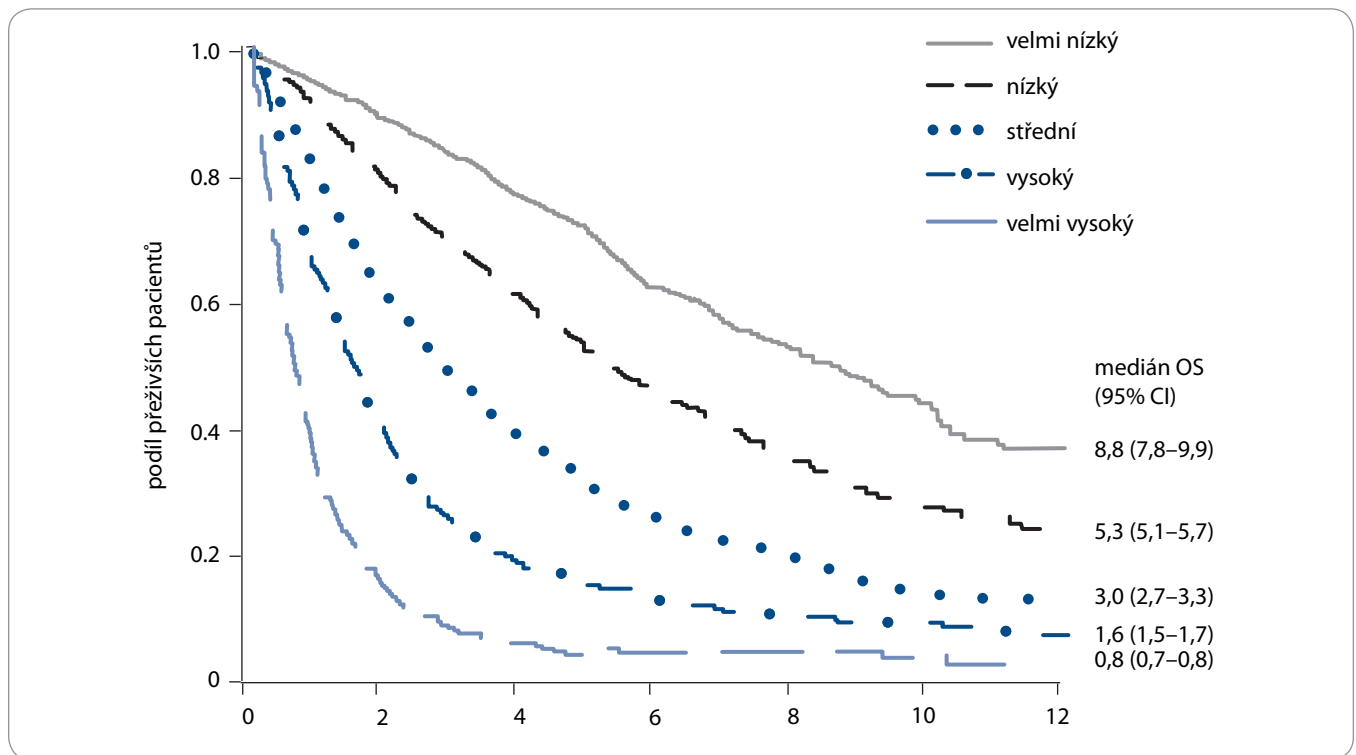
Terapie anemie

V terapii nízce rizikových nemocných je dominujícím problémem léčba anemie, asi 90 % nemocných je anemických a 60 % vyžaduje dříve nebo později transfuze. Transfuzní dependence a její tíže jsou přítom faktory snižujícími nejen kvalitu, ale i délku života nemocných (graf 3) [5]. Vzhledem k tomu, že jsou zatím mnozí nemocní stále odkázáni na podávání transfuzí, je aspoň jistý pozitivní posun pro tyto nemocné zavedení chelatační terapie, která vede ke zlepšení OS chronicky transfundovaných nízce rizikových nemocných [6]. U nás je tato terapie reprezentována nejčastěji perorálním preparátem **deferasiroxem** (Exjade, Novartis), jehož nová, dobře tolerovaná tabletová forma umožňuje relativně široké použití [7].

Na prvním místě terapie anemie stále stojí **erytropoetiny**. Přestože jsou erytropoetiny používány v terapii anemie již téměř několik dekad a dnes již četné literární údaje doložily jejich aktivitu, až zcela nedávno byly povoleny lékovými



Graf 1. Incidence myelodysplastického syndromu podle věku a pohlaví [1].



Graf 2. Kaplan-Meierovy křivky mediánů celkového přežití u nemocných v jednotlivých kategoriích IPSS-R systému [3].
IPSS-R – revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém, OS – celkové přežití

agenturami. K tomu zásadně přispěly výsledky dvou randomizovaných studií, které byly publikovány v roce 2018 [8,9]. Na I. interní klinice – klinice hematologie 1. LF UK a VFN v Praze jsme hodnotili našich prvních 60 nemocných s MDS léčených **biosimilárními léky** – přípravkem Binocrit (Sandoz). Neshledali jsme žádné rozdíly v efektu ve srovnání s rekombinantními erythropoetiny a ani žádné neočekávané nežádoucí účinky. Ve shodě s jinými autory můžeme použití biosimilárních léků v terapii anemie nemocných s MDS doporučit [10]. Nicméně přes všechna pozitiva erythropoetinů, vč. vynikající tolerance, je třeba říci, že u těžší anemie, a zvláště pak u transfuzně dependentních nemocných, se odpověď pohybuje pouze kolem 15–20 %.

Erythropoetiny jsou také minimálně účinné u specifické podskupiny nemocných s MDS a delecí dlouhého raménka 5. chromozomu (del(5q)). Pakliže jde o nemocné s nižším rizikem, del(5q) a transfuzní závislostí, jsou dnes tito nemocní kandidáty léčby imunomodulačním preparátem **lenalidomidem** (Revlimid, Celgene-BMS). První

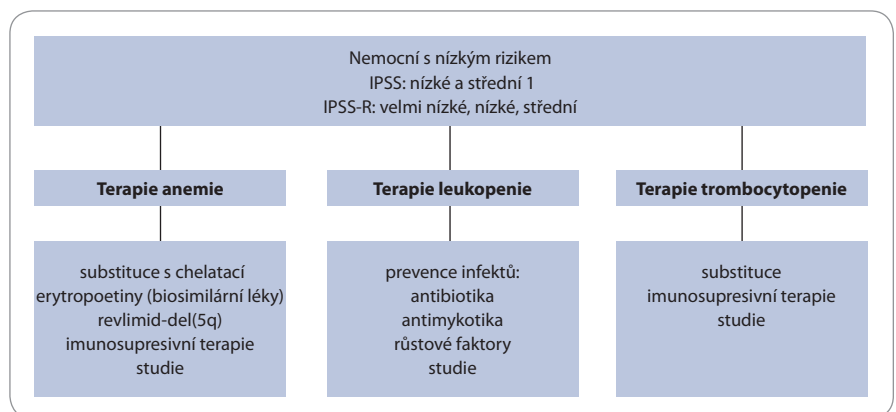
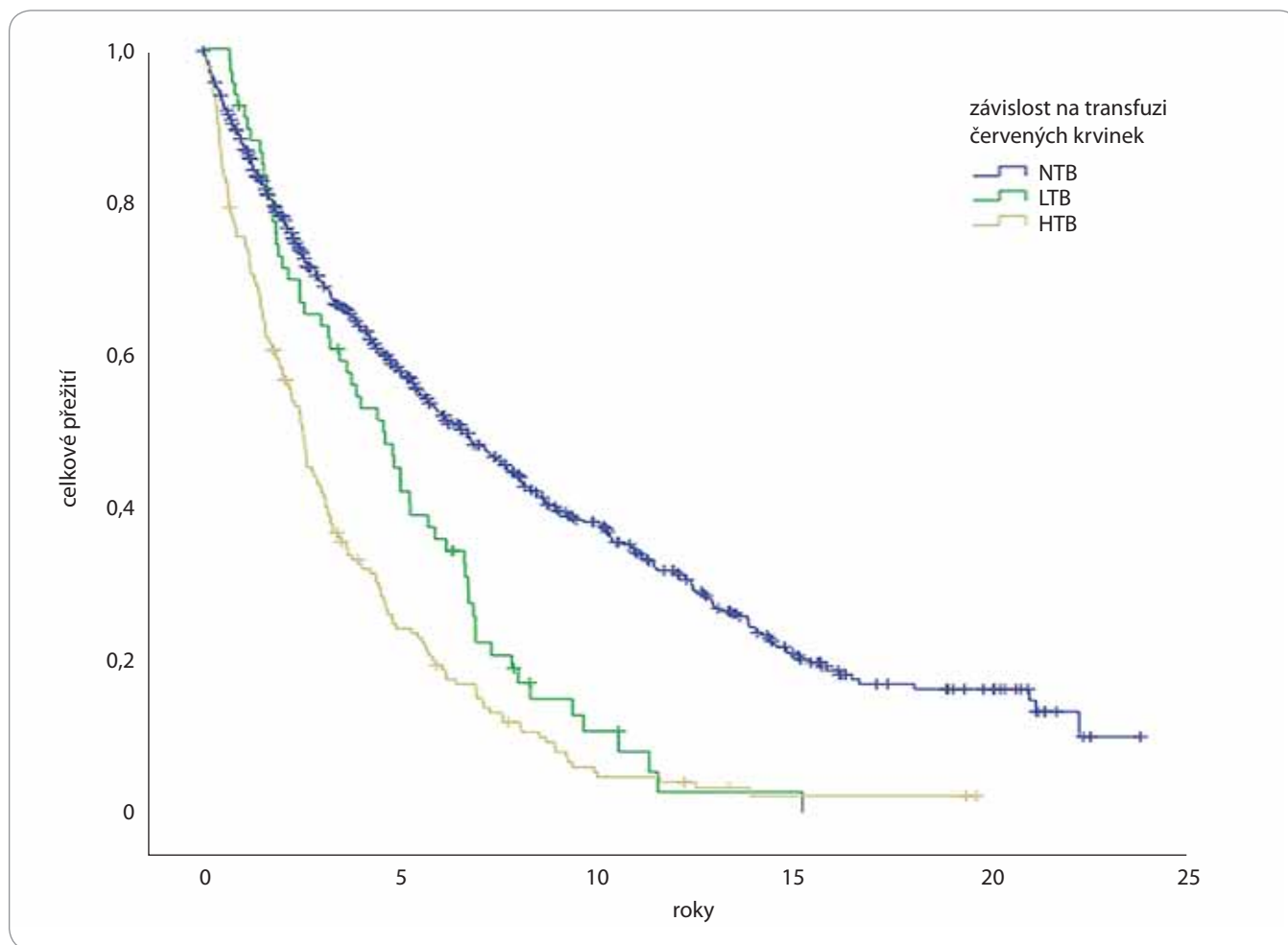


Schéma 1. Základní možnosti terapie níže rizikových skupin s ohledem na charakter cytopenií.

velké studie MDS 003 a MDS 004 používající lenalidomid v monoterapii anemie u nemocných s del(5q) popisují erytrocytární odpověď (IWG 2006 – international working group kritéria z roku 2006, Hb navýšení $\geq 1,5$ g/dl) u 70 % nemocných a dosažení transfuzní nezávislosti u 60 % [11–13]. Jak ukazuje naše práce v Leukemia Research 2018, je možné ještě další posílení efektu lenalidomidu a navýšení počtu respondentů přidáním erythropoetinu či erythropoetinu ještě

v kombinaci s prednisonem, čímž je možno dosáhnout až 80–90% odpovědi či odpovědi u nemocných, u nichž anemie na monoterapii lenalidomidem relabuje [14]. Recentní analýzy ukazují, že u nemocných léčených lenalidomidem je též dosaženo prodloužení OS a snížení rizika transformace do AML ve srovnání s historickou skupinou [15]. Již delší dobu je snaha zvýšit aktivitu lenalidomidu i u nemocných bez del(5q), z nichž odpovídá přibližně pouze 15 % nemoc-



Graf 3. Kaplan Meierovy křivky přežívání v závislosti na tíži transfuzní závislosti [5].

Analýza 474 níže rizikových nemocných s myelodysplastickým syndromem.

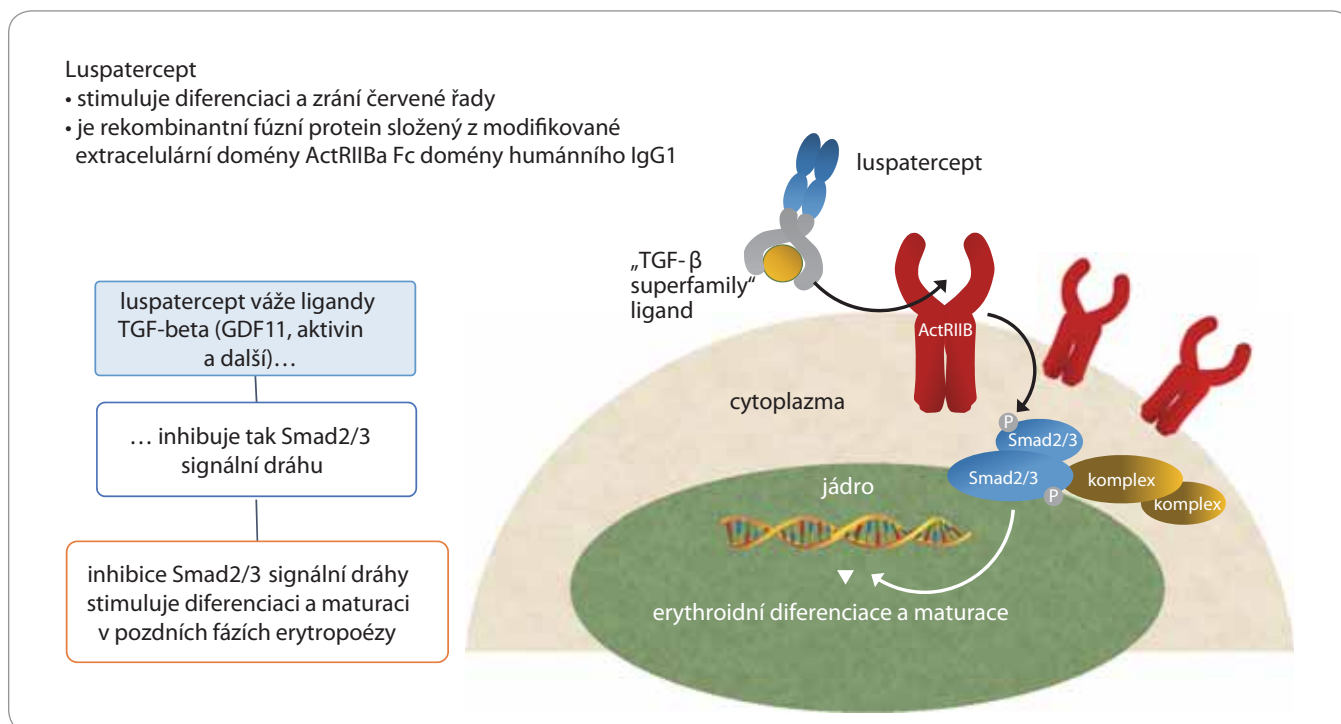
NTB – bez transfuzní závislosti (medián celkového přežití 8 let; 95% CI 6,6–9,5), LTB – nízká transfuzní závislost (medián celkového přežití 6,2 roku; 95% CI 4,2–8,1), HTB – vysoká transfuzní závislost (medián celkového přežití 3,1 roku; 95% CI 2,4–3,8) ($p < 0,001$)

ných [16]. Nově byla prezentována studie demonstrující zvýšení počtu respondentů v této skupině MDS opět použitím kombinace lenalidomidu s erythropoetinu, a to i u nemocných již refrakterních na erythropoetin [17]. K dosažení erytrocytární odpovědi vede tato kombinace u 38 % nemocných.

Dalšími nadějnými kandidáty v terapii anemie níže rizikových nemocných s MDS jsou léky účastníci se blokády dráhy TGF- β (transforming growth factor beta). Do této skupiny patří **luspatercept** a galunisertib. Nejdále jsou studie s luspaterceptem (Reblozyl, Celgene-BMS), modifikovaným IIB receptorem aktivinu, který inhibuje dráhu SMAD2/3 blokádu GDF11 (growth differentiation factor – ligand TGF- β dráhy) a vede k potenciaci diferenciaci a růstu

červené řady (obr. 1) [18,19]. Luspatercept byl povolen v terapii anemických, transfuzně závislých nemocných v letošním roce Evropskou lékovou agenturou, a to specificky u podskupiny s nižším rizikem a věnečkovitými sideroblasty, u nichž vede k transfuzní nezávislosti téměř u 50 % [18,19]. Zvláště dobře odpovídají nemocní s mutací genu *SF3B1*. Práce autorů Garcia Menero et al prezentovaná na ASH meetingu 2019 ukazuje, že luspatercept má pravděpodobně i trilineární aktivitu [20]. Je také efektivní u nemocných, kteří již dostávali erythropoetin, na který však neodpověděli či anemie relabovala. Samozřejmě běžně dosud ti, kteří selhali v odpovědi na erythropoetin, byli odkázáni jen na opakované transfuze nebo na čekání na vhodnou studii. Pro tyto nemocné se vedle

luspaterceptu zdá též perspektivní inhibitor telomeráz **imetelstat** [21]. Efektivitu má asi u 30–40 % erythropoetin refrakterních nemocných. Studie s tímto preparátem v ČR právě probíhá (NCT02598661). Stále ale u těchto léků hovoříme o odpovědi kolem 30–40 % v nejlepších případech, stejně tak jako u luspaterceptu u specificky nemocných s MDS s věnečkovitými sideroblasty se *SF3B1* mutací o odpovědi téměř 50 %. Je tedy třeba hledat nové cesty, a to i pro kombinační terapie. Zde se jeví perspektivní zcela nový preparát **roxadustat**, orální inhibitor prolyl hydroxylázy HIF (hypoxia inducing factor) faktoru. Má multifaktoriální efekt: zvyšuje produkci erythropoetinu, zvyšuje citlivost receptorů na progenitorech erytrocytární řady k erythropoetinu a naopak in-



Obr. 1. Luspatercept – mechanismus účinku (inhibice SMAD2/3 signální dráhy).

ActRIIB – receptor typu IIB pro aktivin, GDF11– růstový diferenciální faktor 11, TGF beta – transformující růstový faktor beta

hibuje hepcidin a následně pak zvyšuje resorpci železa. Jde tedy o komplexní ovlivnění anemie. Efektivita tohoto léku byla prokázána u anemických nemocných s renální insuficiencí [22]. Vývoj roxadustatu je vázán na práce nobelistů v medicíně za rok 2019 (William G. Kaelin Jr., Peter J. Ratcliffe a Gregg L. Semenza). Podle předběžných dat otevřené studie fáze II (n = 24) u erythropoetin refrakterních, transfuzně dependentních nemocných s MDS je dosahováno odpovědi v podobě transfuzní nezávislosti u 38 % a u více než 58 % nemocných dochází k redukci potřeby transfuzí [23]. Nyní probíhá studie fáze III (NCT03263091). S ohledem na výše udávaná procenta výsledků u jednotlivých preparátů a jejich různé mechanismy efektu si dovedeme představit navýšení efektu jejich kombinacemi. Kombinační terapie u anemických nemocných bude velmi pravděpodobně budoucností léčby anemie obecně, problémem bude jistě finanční zátěž pro pojišťovny.

Novinky v terapii trombocytopenie

Významným problémem nemocných s MDS je trombocytopenie. Vyskytuje

se až u 65 % a je příčinou úmrtí asi u 14–24 % nemocných s MDS. Dosud nejsou k dispozici mimo klinické studie žádné preparáty. Známý jsou dva nadějně léky. Oba shodně působí přes aktivaci trombopoetinového receptoru. První je **romiplostim** (Nplate, Amgen) – jde o fúzní protein, analog trombopoetinového receptoru. U MDS proběhla, a to i v ČR, fáze III klinického zkoušení, která byla předčasně ukončena pro podezření na možnou potenciaci progresu onemocnění (docházelo k nárůstu blastů). Nicméně protože tento efekt nebyl nikdy jednoznačně potvrzen a romiplostim měl u 50 % trombocytopenických nemocných výborný efekt, probíhá nyní akademická studie EUROPE s velmi nadějnými průběžnými výsledky [24,25]. Obdobné výsledky má i studie fáze I se 47 % odpovědí v terapii **eltrombopagem** (Revolade, Novartis) [26]. Naše dosud nepublikovaná data ukazují též trilineární odpovědi v terapii těmito preparáty.

V terapii cytopenií nízké rizikových nemocných není možno nezmínit demetylační látky. Již v první studii Silvermana et al byla dokumentována efektivita **azacitidinu** (Vidaza, Celgene-BMS) v podobě hematologického zlepšení

u MDS s nižším rizikem asi u 60 % nemocných [27]. V současné době byla ukončena analýza randomizované studie fáze III s perorálním azacitidinem (CC-486) u nemocných s nižším rizikem s trombocytopenií a transfuzní dependencí a práce byla odeslána do časopisu Journal of Clinical Oncology. Velkou výhodou tohoto preparátu je perorální aplikace a velmi dobrá tolerance.

Terapie vysoce rizikových nemocných

Základní cíle terapie vysoce rizikových nemocných jsou: eliminace patologického klonu, tedy snaha o eradikaci onemocnění u mladších nemocných, kteří unesou intenzivní terapii, prodloužení OS, prevence a posun doby do AML transformace a samozřejmě obdobně jako u nízké rizikových nemocných zlepšení cytopenií a kvality života.

Základní přístupy při současných možnostech terapie nemocných s vysokým rizikem MDS ukazuje schéma 2.

Alogenní transplantace kmenových buněk

Intenzivní terapie – jediná, která zatím vede k trvalému vyléčení – je stále před-

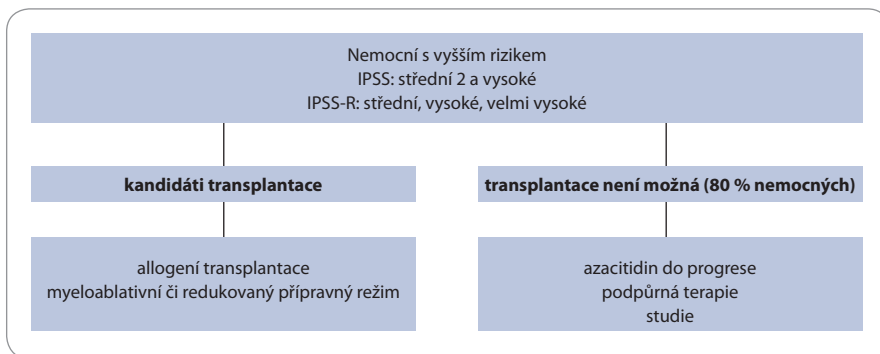
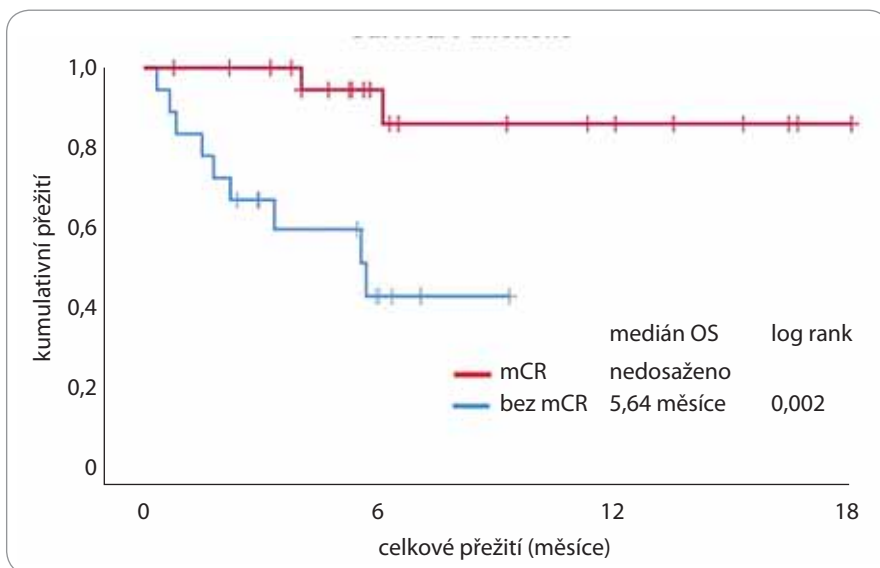


Schéma 2. Základní postupy léčby nemocných s myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem.



Graf 4. Kaplan Meierovy křivky přežívání v závislosti na dosažení dřevňové remise u nemocných léčených kombinací azacitidinu a venetoklaxu [13,30]. mCR – dřevňová remise (< 5 % myeloblastů), OS – celkové přežití

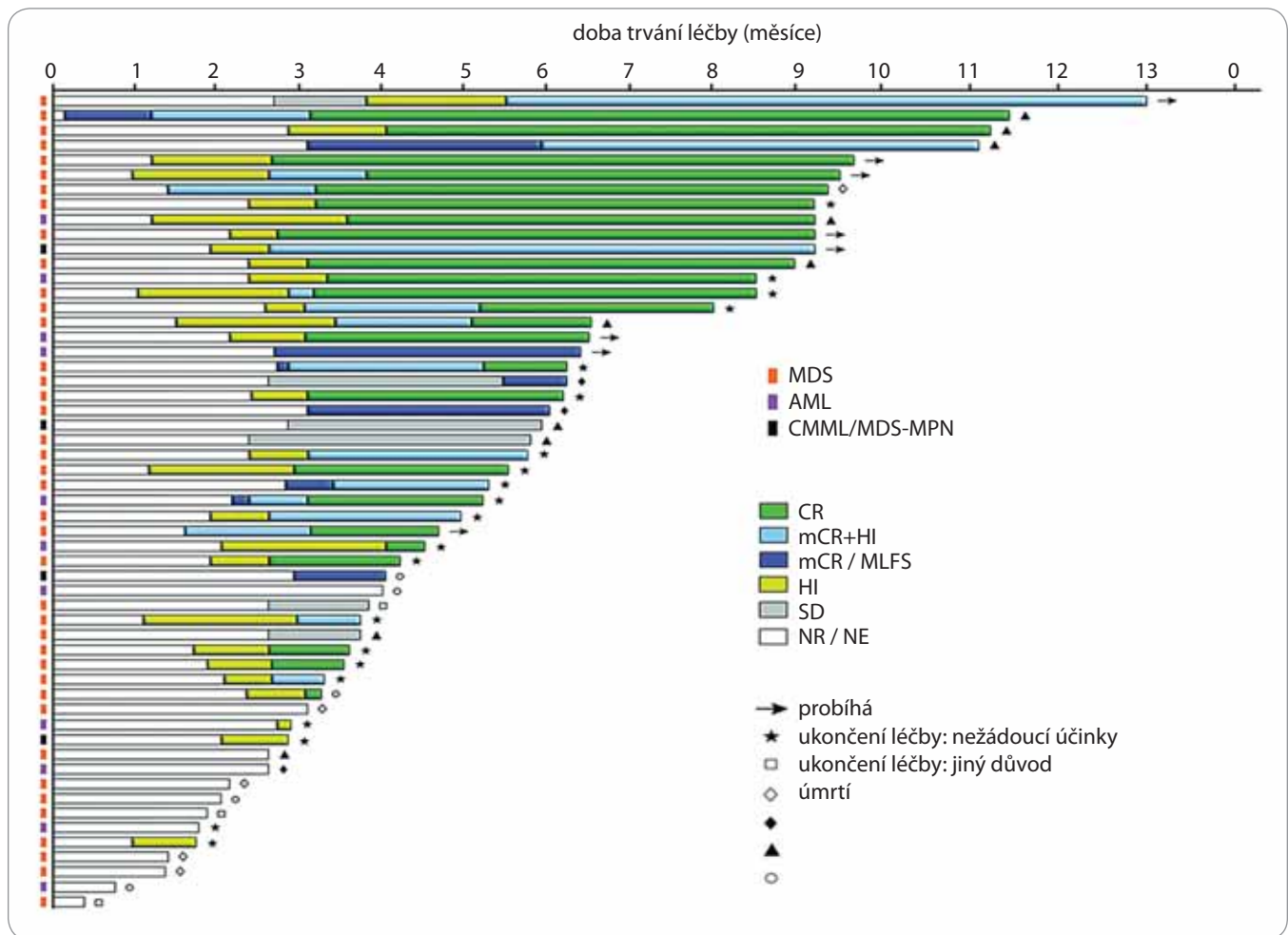
stavována pouze alogenní transplantací. Vzhledem k mediánu věku nemocných s MDS, který se pohybuje kolem 70 let, a vzhledem k četným přidruženým komorbiditám u starších pacientů je ale reálně kandidátů vhodných k transplantaci jen malé procento. Přínosem je zde používání redukovaných přípravných režimů s nižší toxicitou pro starší nemocné [28]. Jak správně připravit nemocné k transplantaci, je stále otázkou. Zdá se zřejmé, že lepší výsledky mají nemocní s menším počtem blastů před samotnou transplantací. V tomto případě se jeví jako výhodné použití azacitidinu, který je méně toxický než intenzivní chemoterapie, a nemocní vstupují k samotné transplantaci v lepším stavu [29]. Jaké terapie a režimy použít k prevenci

a snížení počtu relapsů, které jsou relativně vysoké u transplantací s redukovaným režimem, je stále předmětem četných studií a tvoří samostatné téma.

Medikamentózní léčba

Jak ukazují mnohé výsledky recentních studií v terapii vysoce rizikových nemocných, není dosud překonán již výše zmíněný **azacitidin**. Tvoří základ terapie na jedné straně s již potvrzeným benefitem delšího přežívání proti standardním terapiím představovaným nízkou dávkovou nebo i intenzivní terapií jako u AML, na druhé straně je jasné, že v monoterapii většinou nevede k eradikaci onemocnění, dlouhodobým kompletním remisím či k opravdu dlouhodobým odpovědím. Naše první analýza prove-

dená v rámci spolupráce České kooperativní MDS skupiny podobně jako naše poslední data 638 nemocných s mediánem OS 14,9 měsíců ukazují velmi dobře, jak je stále terapeuticky problematický MDS s vyšším rizikem a jak nezbytné je zlepšení výsledků monoterapie azacitidinem [30]. Prodloužení přežívání a zvýšení procenta odpovědi bude pravděpodobně dosaženo jenom dobře vytvořenou kombinací terapií. Na tomto místě jmenujeme nové perspektivní preparáty použité zatím v raných fázích klinických studií v kombinacích prakticky vždy s azacitidinem. Sem patří intenzivně citovaná kombinace azacitidinu s BCL-2 inhibitorem **venetoklaxem** (Venclyxto, Abbvie), který je již v USA povolen v terapii AML u nemocných, kteří nejsou kandidáty intenzivní terapie. U MDS máme zatím data pouze z výsledků fází I a II. Za všechny uvádíme nejnovější studii 57 nemocných s MDS s vysokým rizikem, kdy byla použita tato kombinace v primoterapii (NCT02942290). Celková odpověď (overall response rate – ORR) byla 77 % se 45% kompletní remisí (complete remission – CR) [31]. Medián OS nebyl dosažen (graf 4). Na posledním ASH (American Society of Haematology) meetingu 2020 bylo prezentováno několik dalších studií potvrzujících vysoké procento ORR a CR této kombinace, a to i u relabovaných či refrakterních chorob. S identifikací specifických mutací u nemocných s MDS se rozvíjí též možnost terapeutického využití inhibitorů těchto mutací. Jde o skutečně cílenou terapii. Sem patří kombinace azacitidinu s inhibitory *IDH1,2* (izocitrát dehydrogenáza; *IDH1* inhibitor – ivosidenib, *IDH2* inhibitor – enasidenib). Z dosud raných fází menších klinických studií u MDS jsou pozoruhodné průběžné výsledky studie fáze II (NCT03383575). Jde o terapii enasidenibem v kombinaci s azacitidinem u nemocných s *IDH2* mutací jak refrakterních/relabovaných při terapii azacitidinem, tak u azacitidin naivních nemocných (dosud azacitidinem neléčeni). Ve studii bylo dosaženo 85% ORR a 77% CR + mCR (molecular complete remission) u azacitidin naivních nemocných [32]. U nemocných, kteří již selhali na monoterapii azacitidinem, byla ORR



Graf 5. Aktuální stav v době analýzy 45 nemocných léčených APR-246 v kombinaci s azacitidinem (medián sledování 10,5 měsíce) [33].

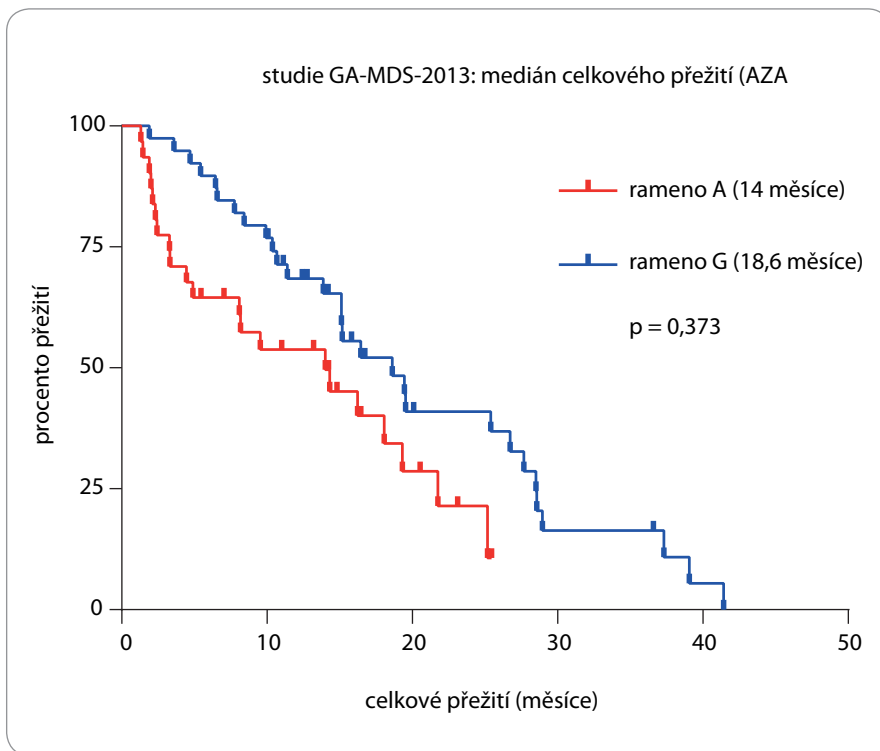
AML – akutní myeloidní leukemie, CR – kompletní remise, mCR – dřevová remise, HI – hematologické zlepšení, MDS – myelodysplastický syndrom, MLFS – morfologický stav bez leukemie, NE – nehodnoceno, NR – bez odpovědi, SD – stabilizace onemocnění. Zelené a světle modrozelené linie ukazují vysoké procento dosažení kompletních a dřevových remisí.

56 % a 39 % CR+mCR. Téměř provokativní jsou též výsledky inovativní terapie s použitím APR-246. Jde o první malou molekulu, která se kovalentně váže na protein p53, vede ke stabilizaci tohoto proteinu, zástavě buněčného cyklu a následně k apoptóze buňky. Tento preparát selektivně indukuje apoptózu buněk s mutací TP53. Ve studii fáze Ib/II se zařazením 45 nemocných bylo dosaženo 87% ORR s 53% CR. U nemocných s izolovanou mutací TP53 bylo dosaženo 67% CR [33]. Graf 5 znázorňuje počty a trvání CR. V současné době probíhá v USA fáze III randomizované studie s APR-246 v kombinaci s azacitidinem proti samotnému azacitidinu (NCT03745716).

Zajímavé jsou též výsledky studie fáze I používající kombinaci azacitidinu

s **magrolimabem** (dříve 5F9) – protilátkou proti CD47 (makrofágový „immune checkpoint“). Blokáda CD47 indukuje fagocytózu leukemických kmenových buněk v AML modelech. Do studie bylo zařazeno 43 nemocných (18 s MDS s vyšším rizikem, 25 AML). ORR byla 100 % u 13 hodnotitelných azacitidin naivních léčených nemocných s MDS, CR byla 54 % a mCR 39 % [34]. Perspektivní kombinací pravděpodobně bude též kombinace azacitidinu s perorálním **rigosertibem**, multikinázovým inhibítorem (inhibice PLK a PI3K kináz), který zatím byl ve studii u nemocných, kteří přestali odpovídat nebo byli primárně refrakterní na azacitidin [35]. Do nitro-buněčných procesů též zasahuje další látka, a to inhibitor ubiquitinace **pevo-**

nedistat, který inhibuje NEDD8-aktivní enzym (NAE). NAE je důležitý pro aktivaci cullin-závislé ubiquitin ligázy. Inhibice NAE pomocí pevonedistatu interferuje s ubiquitinací a degradací určitých proteinů v proteozomu, což při jejich akumulaci nakonec vede k buněčné smrti. Ve studii fáze Ib u AML dosahuje kombinace azacitidinu s pevonedistatem u starší AML populace, tj. u pacientů nevhodných pro intenzivní terapii, 50% ORR s 20% CR [36]. Výsledky studie fáze II u MDS (pevonedistat v kombinaci s azacitidinem) jsou nyní připravovány k publikaci a velmi nadějná již byla předběžná data prezentovaná na letošním ASCO meetingu. Ve skupině nemocných s MDS s vysokým rizikem bylo dosaženo v rameni pevonedistat + azaci-



Graf 6. Kaplan Meierovy křivky přežívání nemocných léčených azacitidinem v kombinaci s G-CSF (G-AZA) proti azacitidinu v monoterapii (AZA) [40].

Statisticky významný rozdíl přežívání ($p = 0,0373$).
G-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů

tidin významných rozdílů proti ramenu monoterapie s azacitidinem (OS 23,9 vs. 19,1 měsíce; CR 51,7 vs. 26,7%). Ještě nadějnější byly výsledky ve skupině AML

do 30 % blastů ve dřeni, kde byl rozdíl OS 23 vs. 16 měsíců [37].

Nutné je též zmínit imunitní protinádorovou terapii. Na rozdíl od terapie so-

lidních nádorů a v hematologii Hodgki-
nova lymfomu v terapii MDS výsledky
raných fází studií s **nivolumabem**, **ipi-
limumabem** a zatím i **pembrolizuma-
bem** nepřinesly významnější výsledky.

Nadějnější může být nová generace
těchto látek. V ČR v současné době pro-
bíhají studie fáze II a III používající kom-
binaci azacitidinu a **MBG453**, což je
monoklonální anti-TIM-3 protilátka
(NCT03946670, NCT04266301).

T-cell imunoglobulin domain and
mucin domain-3 (TIM-3) je receptor
s inhibičním efektem, hrající roli v zís-
kané a primární imunitě. Je silně expri-
mován na povrchu leukemických buněk
a MDS blastů. Blokáda tohoto receptoru
může vést k obnově protinádorové imu-
nity. Předběžná data zatím ukazují jeho
velmi dobrou snášenlivost a minimální
toxicitu [38].

V neposlední řadě je třeba zmínit
velmi optimistické výsledky průběžné
analýzy naší akademické otevřené ran-
domizované studie AZA-G (kombinace
azacitidinu s G-CSF – faktor stimulující
kolonie granulocytů – oproti azacitidinu
v monoterapii). Studie vychází z našich
preklinických dat, která ukazují syner-
gický efekt azacitidinu a G-CSF na dife-
renciaci myeloidní řady [39]. Tato stu-
die, která probíhá na I. interní klinice ve
VFN v Praze, dokládá efektivitu předlé-

Tab. 1. Souhrn dostupných dat výsledků studií nových preparátů v terapii myelodysplastického syndromu s vysokým rizikem v kombinaci s demetylační terapií.

Azacitidin v kombinaci:	Studie fáze	Počet analyzovaných pacientů	ORR (%)	CR vč. mCR (%)	Medián OS	Medián PFS
venetoklax	Ib	57	77	45	nedosaženo	17,5
venetoklax R/R	Ib	24	50	41	NA	9
pevonedistat	II	58	79	52	24	NA
APR-246	Ib/II	45	87	53	11,6	NA
magrolimab	Ib	13	100	93	nedosaženo	NA
MBG453 ^t	Ib	19	41	31	NA	NA
IDH2-enasidenib	II	13	85	77	NA	NA
IDH2-enasidenib R/R	II	18	56	39	NA	NA
G-CSF	III	60	77	48	22	6,5

CR – kompletní remise, mCR – dřeňová remise, G-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů, IDH2 – izocitrát dehydrogenáza 2, nedosaženo – medián OS nebyl dosažen, NA – data nejsou dostupná, ORR – celkový počet odpovědí, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, R/R – relabující/refrakterní onemocnění, t – MBG453 v kombinaci s decitabinem

čení G-CSF vyšším ORR (77 %), CR (48 %) a delším OS u nemocných léčených kombinací terapií (medián OS 22 vs. 14 měsíců) (graf 6) [40]. Velkou výhodou této studie je okamžité klinické využití naší kombinace, neboť oba léky jsou k dispozici v běžné praxi. Finální analýza 80 léčených nemocných se nyní připravuje k publikaci. Souhrn nových perspektivních preparátů v kombinaci s demetylační terapií (většinou azacitidinem) ukazují tab. 1.

K inovacím v terapii azacitidinu patří i přesnější stanovení respondentů. Sem lze zařadit zajímavou práci využívající umělé inteligence, analyzující průběžně laboratorní nálezy u nemocných léčených azacitidinem a identifikující již v prvních 90 dnech terapie pravděpodobně dobré respondenty, u nichž má smysl nadále pokračovat v terapii, na rozdíl od nemocných s negativními výsledky, kteří jsou vhodnými kandidáty nových studiových preparátů [41].

Závěr

Myelodysplastický syndrom je onemocněním definované jako samostatná hematologická jednotka, byť s velkou různorodostí svých podskupin, již přibližně čtyři dekady. Incidence tohoto někdy vysoce maligně se chovajícího onemocnění stále stoupá. Kurativní terapie je reprezentována jen transplantací periferních kmenových buněk. Tato léčba má ale mezi nemocnými s MDS pouze málo kandidátů.

Ostatní v současné době dostupné léky vedou „jen“ ke zlepšení kvality života či k prodloužení přežívání. V posledních letech se ale s rychlým pokrokem ve znalosti patogeneze onemocnění a s rozvojem molekulární genetiky objevují některé cílené nové nadějně preparáty, které by mohly přinést další pozitivní krok v terapii MDS. Mnohé z nich jsou v perorální formě, a navíc by mnohé mohly vzhledem k cílenému zásahu do určitých drah vzájemně potencovat své účinky.

Poděkování

RNDr. Denise Krejčí z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR za spolupráci, poskytnutí dat o incidenci a prevalenci a za jejich analýzu s ohledem k věku, pohlaví a výskytu v ČR.

Literatura

1. Rollison DE, Howlader N, Smith MT et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112(1): 45–52. doi: 10.1182/blood-2008-01-134858.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6): 2079–2088.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12): 2454–2465. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489.
4. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012; 30(27): 3376–3382. doi: 10.1200/JCO.2011.40.7379.
5. Monserrat AS, Pomares H, Alonso E et al. Impact of red blood cell transfusion burden status in patients with lower-risk MDS. *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 3031.
6. Neukirchen J, Fox F, Kündgen A et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy – a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk Res* 2012; 36(8): 1067–1070. doi: 10.1016/j.leukres.2012.04.006.
7. Cermak J, Jonasova A, Vondrakova et al. A comparative study of deferasirox and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2013; 37(12): 1612–1615. doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.021.
8. Fenaux P, Santini V, Platzbecker U et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 2018; 32(12): 2648–2658. doi: 10.1038/s41375-018-0118-9.
9. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN et al. A phase 3 randomized placebo-controlled double-blind trial of darbepoetin alfa in the treatment of anemia in patients with low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017; 31(9): 1944–1950. doi: 10.1038/leu.2017.192.
10. Castelli R, Deliliers GL, Colombo R et al. Biosimilar epoetin in elderly patients with myelodysplastic syndromes improves anemia, quality of life and brain function. *Ann Hematol* 2014; 93(9): 1523–1529. doi: 10.1007/s00277-014-2070-8.
11. List A, Kurtin S, Roe DJ et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352(6): 549–557. doi: 10.1056/NEJMoa041668.
12. Fenaux P, Giagounidis A, Mufti GJ et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011; 118(14): 3765–3776. doi: 10.1182/blood-2011-01-330126.
13. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM et al. Clinical application and proposal for modification of the International working group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2): 419–425. doi: 10.1182/blood-2005-10-4149.
14. Jonasova A, Neuwirtova R, Zemanova Z et al. Lenalidomide treatment in lower risk myelodysplastic syndromes-The experience of a Czech hematology center. (Positive effect of erythropoietin \pm prednisone addition to lenalidomide in refractory or relapsed patients). *Leuk Res* 2018; 69: 12–17. doi: 10.1016/j.leukres.2018.03.015.
15. Hellström-Lindberg E, Giagounidis A, Fenaux P et al. Update on the safety and long-term outcomes in lenalidomide-treated patients with red blood cell transfusion-dependent low-/int-1-risk myelodysplastic syndromes and del(5q). *Haematologica* 2012; 97 (Suppl 1): 358–359.
16. Santini V, Almeida A, Giagounidis A et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo

in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2016; 34(25): 2988–2996. doi: 10.1200/JCO.2015.66.0118.

17. List AF, Sun Z, Verma A et al. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa leads to durable responses in patients with epo-refractory, lower risk non-deletion 5q [Del(5q)] MDS: final results of the E2905 intergroup phase III study – an ECOG-ACRIN cancer research group study. *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 841.

18. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020; 382(2): 140–151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.

19. Platzbecker U, Germing U, Götze KS et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol* 2017; 18(10): 1338–1347. doi: 10.1016/S1473-0166(17)30615-0.

20. Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P et al. Hematologic improvement – neutrophil and –platelet in the MEDALIST trial: multilineage data from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of luspatercept to treat anemia in patients with very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. *Blood* 2019; 134 (Supplement 1): 4243.

21. Platzbecker U, Steensma DP, Van Eygen K et al. Imerge: a study to evaluate imetelstat (GRN163L) in transfusion-dependent subjects with IPSS low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) that is relapsed/refractory to erythropoiesis-stimulating agent (ESA) treatment. *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 4248.

22. Chen N, Hao C, Peng X et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381(11): 1001–1010. doi: 10.1056/NEJMoa1813599.

23. Henry, DH, Gaspy J, Harrup RA et al. Roxadustat (FG4592; ASP1517; AZD9941) in the treatment of anemia in patients with lower risk myelodysplastic syndrome (LR-MDS) and low red blood cell (RBC) transfusion burden (LTB). *Blood* 2019; 134 (Supplement 1): 843.

24. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol* 2017; 178(6): 906–913. doi: 10.1111/bjh.14792.

25. Platzbecker U, Kubasch AS, Giagounidis A et al. Biomarkers of response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and thrombocytopenia – results of the Europe trial by the Emsco network. *Blood* 2019; 134 (Supplement 1): 2998.

26. Oliva EN, Alati C, Santini V et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(3): e127–e136. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30012-1.

27. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20(10): 2429–2440. doi: 10.1200/JCO.2002.04.117.

28. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2017; 35(11): 1154–1161. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7091.

29. Damaj G, Duhamel A, Robin M et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the

Groupe-Francophone des Myéloydysplasies, *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4533–4540. doi: 10.1200/JCO.2012.44.3499.

30. Jonášova A, Čermák J, Červínek L et al. První zkušenosti České MDS skupiny s terapií 5-azacitidinem u nemocných s myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem (IPSS střední 2 a vysoké riziko), akutní myeloidní leukemií do 30 % myeloblastů a chronickou myelomonocytární leukemií II. *Tranfuze Hematol dnes* 2013; 19(3): 125–133.

31. Garcia JS, Wei A, Borate U et al. Safety, efficacy, and patient-reported outcomes of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome: a phase 1b study. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 55–57.

32. Carpentier GR, DeZern AE, DiNardo CD et al. Preliminary results from the phase II study of the IDH2-inhibitor enasidenib in patients with high-risk IDH2-mutated myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2019; 134 (Supplement 1): 678.

33. Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G et al. Phase 2 results of APR-246 and azacitidine (AZA) in patients with TP53 mutant myelodysplastic syndromes (MDS) and ol-

igoblastic acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 676.

34. Sallman DA, Asch AS, Monzr M et al. The first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab (5F9) in combination with azacitidine is effective in MDS and AML patients: ongoing phase 1b results. *Blood* 2019; 134 (Supplement 1): 569.

35. Navada SC, Fruchtman SM, Odchimar-Reissig R et al. A phase 1/2 study of rigosertib in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and MDS progressed to acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2018; 64: 10–16. doi: 10.1016/j.leukres.2017.11.006.

36. Swords ET, Cotre S, Maris MB et al. Pevonedistat, a first-in-class NEDD8-activating enzyme inhibitor, combined with azacitidine in patients with AML. *Blood* 2018; 131(13): 1415–1424. doi: 10.1182/blood-2017-09-805895.

37. Ades L, Watts JM, Radinoff A et al. Phase II study of pevonedistat (P) + azacitidine (A) versus A in patients (pts) with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS)/chronic myelomonocytic leukemia (CMML), or low-blast acute myelogenous leukemia (LB AML)

(NCT02610777). *J Clin Oncol* 2020; 38(5). doi: 10.1200/JCO.2020.38.15 suppl.7506.

38. Zeidan AM, Miyazaki Y, Platzbecker U et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of MBG453 added to hypomethylating agents (HMAs) in patients (pts) with intermediate, high, or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS): stimulus-MDS1. *Blood* 2019; 134 (Supplement 1): 4259.

39. Curik N, Burda P, Stopka T et al. 5-azacitidine in aggressive myelodysplastic syndromes regulates chromatin structure at PU.1 gene and cell differentiation capacity. *Leukemia* 2012; 26(8): 1804–1811. doi: 10.1038/leu.2012.47.

40. Stopka T, Jonasova A, Minařík et al. Randomizovaná otevřená akademická studie: srovnání standardního podání azacitidinu oproti azacitidinu s preinkubací G-CSF u myelodysplastického syndromu vyššího rizika – interim analýza. *Myelodysplastic Syndrome News* 2019; 7(2): 12–15.

41. Radakovich N, Sekeres MA, Nazha A et al. Predicting response to hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) using artificial intelligence (AI). *Blood* 2019; 134 (Supplement1): 2089.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 5. 10. 2021 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

eHealth v medicíně a onkologii – nové horizonty klinické praxe

eHealth in medicine and oncology – new horizons of clinical practice

Lekárová M.¹, Barešová Z.¹, Světlák M.¹, Slezáčková A.¹, Malatincová T.¹, Šumec R.^{1,2}

¹ Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU Brno

² I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Zavádění informačně komunikačních technologií do zdravotnictví je vysoce aktuálním tématem. Rychlost technologického pokroku dnešní doby často předbíhá naši schopnost adaptace na změny. Možnosti integrace eHealth do zdravotní péče jsou obrovské, nicméně implementace tohoto klíčového pilíře moderního zdravotnictví je v naší zemi, a konkrétně pak v onkologii, na samotném začátku. **Cíl:** Článek nabízí systematické dělení a definování přínosů eHealth s ohledem na praktické využití zdravotnickými pracovníky s důrazem na onkologickou praxi v podmínkách českého i světového zdravotnictví. Článek si klade za cíl poskytnout odborné veřejnosti aktuální informace o současných výzvách a řešeních eHealth programů v ČR. **Závěr:** Pro efektivní čerpání benefitů elektronického zdravotnictví v praxi je nezbytná integrace odborné komunity zdravotníků, nejnovějších technologií a politicko-ekonomického systému.

Klíčová slova

telemedicina – eHealth – lékařská onkologie – mobilní aplikace

Summary

Background: Implementation of information and communication technologies in healthcare is a highly relevant topic nowadays. The speed of today's technological progress often exceeds our ability to adapt to changes. The possibilities for integrating eHealth into healthcare are enormous. Nevertheless, implementation of this pillar of contemporary healthcare is in its very beginnings in the Czech Republic, especially in oncology. **Purpose:** The article offers a systematic classification and definition of the benefits of eHealth with regard to the practical use by healthcare professionals, focusing mainly on the oncological practice in the Czech and global healthcare systems. The aim of the article is to provide relevant information about current challenges and solutions in eHealth programs in the Czech Republic to healthcare professionals. **Conclusion:** Effective employment of e-Health in medical practice consists in the integration of the entire community of healthcare professionals, modern technologies and relevant parts of the political and economic system.

Key words

telemedicine – eHealth – medical oncology – mobile applications

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Mgr. Zdeňka Barešová

Ústav psychologie a psychosomatiky
LF MU

Kamenice 126/3

625 00 Brno

e-mail: 451407@mail.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 4. 2021

Přijato/Accepted: 6. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko2021366

Úvod

Průnik informačně komunikačních technologií do zdravotnictví je nejen nezbytný, ale v současné době, která se zdá přeplněná informacemi, i nezastavitelný. Aby sesbíraná data přinášela zdravotnictví užitek, je nutné najít správný způsob, jak s nimi ve zdravotnickém systému efektivně zacházet. Ministerstvo zdravotnictví ČR (MZ ČR), odborná veřejnost techniků a zdravotníků vedou v posledních letech dialogy o stanovení pravidel a standardů podmiňujících práci s těmito daty. Přesto digitalizace českého zdravotnictví stále zaostává za jinými vyspělými zeměmi. Hlavní součástí úspěšné implementace prvků informačních a komunikačních technologií do zdravotnictví jsou důvěra a porozumění veřejnosti a zdravotníků v přínosy elektronizace zdravotnictví. Potřebné je poskytování jasných, smysluplných a pochopitelných informací, stejně jako samotné rozvíjení dovedností k využívání informačních a komunikačních technologií ve zdravotnictví na úrovni pacientů, studentů zdravotnických oborů a zdravotnických pracovníků. Článek objasňuje základní pojmy týkající se elektronizace zdravotnictví a sumarizuje výhody a výzvy, které elektronické zdravotnictví přináší, zvláště v oblasti onkologie.

Vysvětlení pojmů eHealth a telemedicina

Slovo eHealth zahrnuje využití informačně komunikačních technologií (ICT) ve zdravotnictví. Poprvé bylo použito na přelomu 20. a 21. století v návaznosti na průnik elektronizace do jiných oblastí života (např. eLearning, eBanking, eGovernment). Pojem eHealth v sobě spojuje několik disciplín, jejichž hlavní zdroje jsou ICT, obor medicíny a ekonomicko-politické faktory [1] (schéma 1). Telemedicina, podkategorie eHealth, je mezi lékaři více zažitým pojmem. Odkazuje především na telekomunikační technologie určené zdravotnickým profesionálům při realizaci medicíny na dálku. eHealth je širší pojem orientující se na doručení služeb jakémukoli spotřebiteli v rámci zlepšení zdraví a chodu zdravotnického systému [2]. Moderní výraz eHealth přesahuje představu pouhého převedení zdravotnictví do elektronické podoby, stejně jako český překlad „elektronické zdravotnictví“ [1]. Eysenbach [3] definuje eHealth jako „rozvíjející se obor v průsečíku lékařské informatiky, veřejného zdraví a podnikání, týkající se zdravotnických služeb a informací poskytovaných nebo zlepšených prostřednictvím internetu a souvisejících technologií. V širším slova smyslu pojem zachycuje nejen technický rozvoj, ale také nový způsob

myšlení, postoj a závazek ke globálnímu cíli zlepšit zdravotní péči lokálně, regionálně a celosvětově používáním informačních a komunikačních technologií.“

Rozdělení eHealth

Šíře stávající definice eHealth postrádá dostatečnou koncepční jasnost, která je nutná pro vývoj konkrétních nástrojů eHealth a jejich implementaci do praxe zdravotní péče, výzkumu, vzdělávání a politiky. Komplexnost problematiky adekvátně zachycuje model eHealth, který sestavili odborníci v eHealth z Univerzity v Sydney. Definuje tři překrývající se domény eHealth (schéma 2) [4]. První doménou je „zdraví v rukách uživatelů“. Patří sem rostoucí používání mobilních zařízení, aplikací a sociálních médií na sledování a podávání zpráv o fyzickém i psychickém zdraví. Druhá doména v sobě zahrnuje vliv nových technologií na to, jak zdravotničtí pracovníci komunikují s pacienty a mezi sebou navzájem. Třetí doména reprezentuje datové záznamy a jejich zpracování. eHealth má největší dopad tam, kde se domény překrývají [4].

Přínosy eHealth domén v onkologii

Zdraví v rukách uživatele

Nejrychleji se rozvíjející a měnící se oblast eHealth souvisí s doménou, kte-



Schéma 1. Disciplíny eHealth.



Schéma 2. Protínající se okruhy eHealth.

rou nazýváme „zdraví v rukách uživatele“. Ta zahrnuje používání aplikací, webů, sociálních médií a mobilních zařízení, ať už jsou to samotné mobilní telefony, fitness náramky nebo tzv. chytré hodinky. Světová zdravotnická organizace subkategorizuje mobilní aplikace, které jsou součástí softwaru mobilního nebo jiného bezdrátového zařízení, jako mHealth. mHealth poskytuje uživateli nezměrné množství aplikací z oblasti podpory zdraví a duševní pohody (well-being), pro jejichž získání stačí zadat příslušný název do Google Play nebo App Store v rámci operačního systému zařízení. Aplikace jako měření počtu kroků za den, objemu přijatých tekutin, délky spánkového cyklu a jiné, představují nástroje umožňující zaujetí proaktivního postoje k vlastnímu zdraví, které ve zdravotnickém systému dosud chybělo. V kontextu onkologie jde o zásadní nástroje primární onkoprevence.

Větší zájem o zdravotní stav vyplývá také z dostupnosti informací o zdraví na webových platformách. V roce 2020 použilo internet k vyhledávání zdravotnických informací 62 % obyvatel ČR ve věku od 16 do 74 let [5]. Opravdu validní zdroj informací o vlastním zdraví představuje přístup pacienta k záznamům z elektronické zdravotnické dokumentace (Electronic Health Record – EHR). Na rozdíl od papírové podoby zdravotní dokumentace existence EHR předpokládá funkční systém datového rozhraní zdravotnického systému v rámci celého státu. Nutné je dodat, že lepší dostupnost informací o zdraví pozitivně ovlivňuje pocit kompetence pacienta při komunikaci s poskytovatelem zdravotní péče a pocit kontroly nad řízením vlastního zdraví [6]. Tím se naplňuje paradigma zdravotní péče orientované na pacienta, která je v 21. století ukazatelem kvality zdravotnického systému země [7].

Interakce mezi pacientem a lékařem, mezi pacienty navzájem a mezi lékaři navzájem

Jedním z rostoucích odvětví eHealth je využívání technologií pro podporu komunikace mezi poskytovatelem zdravotní péče a pacientem. Doručení zdravotní péče prostřednictvím datového

přenosu rozlišuje synchronní a asynchronní komunikaci. Synchronní komunikace se odehrává v reálném čase. Příkladem je videokonzultace lékaře a pacienta s využitím digitálních vyšetřovacích nástrojů, která překonává geografické bariéry. Při asynchronní komunikaci reagují jednotlivé strany se zpožděním. Pomocí telemedicínských mobilních aplikací má lékař pravidelný přístup k určitým informacím o zdravotním stavu pacienta mezi návštěvami ambulance, což vede k budování personalizovaného přístupu ve zdravotní péči [1].

Změny zdravotního stavu, které často provázejí onkologickou léčbu, nemusí onkologický pacient nahlásit, jakmile se projeví, a tudíž dochází k prodlevě, která může komplikovat průběh léčby. Důvodem může být neznalost nebo obava pacienta, aby neobtěžoval svého lékaře. Také se stává, že si na příští kontrole pacient nevybaví všechny příznaky, které během pobytu doma zaznamenal [8]. V onkologii lze proto využít telemedicínské aplikace mHealth k monitorování zdravotního stavu mezi jednotlivými návštěvami a samotnými fázemi onkologické léčby.

Současná nabídka volně dostupných aplikací k monitorování zdravotního stavu v anglickém jazyce je většinou orientována na monitorování celé řady somatických příznaků u zdravých osob (73 %). Jen 27 % aplikací z této skupiny cílí přímo na symptomy spojené s určitým typem onemocnění nebo léčby a jsou využitelné v onkologii. Výsledkem monitoringu je časosběrný graf příznaků, jenž je exportován a odeslán poskytovateli zdravotní péče, který hodnotí výsledky při naplánované prohlídce. Přibývá onkologických center s vlastními mobilními aplikacemi, které zaznamenávají příznaky v reálném čase, a u kterých lze data propojit s EHR [9].

Jedním z nejvíce pokročilých systémů vzdáleného monitoringu hodnotícího toxicitu chemoterapie prostřednictvím mobilní aplikace je ASyMS (Advanced Symptom Management System), který vyvinuli vědci a lékaři zabývající se nádorovými onemocněními spolu s lidmi trpícími nádorovým onemocněním [10]. Do systému jsou každý den zaznamenávány pacientovy odpovědi na vložení

dotazník o příznacích a změnách jeho zdravotního stavu a hodnoty tělesné teploty. Tato data jsou systémem automaticky vyhodnocena a v případě, že se jeví jako ohrožující, je o nich informován lékař. Ten se o zhoršení pacientova stavu dozvídá prostřednictvím speciálního mobilního telefonu, na kterém se objeví výstraha. Zařízení si lékaři podle služeb předávají tak, aby u něj stále někdo byl. Po zobrazení výstrahy může lékař v databázi vyhledat všechny pacientovy symptomy, které jsou na serveru uloženy, a po zohlednění aktuálního klinického stavu pacienta rozhodnout o dalším postupu léčby. Program je vytvořen tak, aby byl přínosný pro pacienta a aby nepřetěžoval lékaře. Předchozí studie, ve kterých byl zapojen systém ASyMP, ukázaly, že program je pro pacienty nezátěžující a pacienti jsou vůči programu vysoce adherentní [11].

U monitoringu příznaků na dálku v reálném čase pomocí mHealth aplikací se prokázala souvislost s delší dobou přežití a vyšší compliance k chemoterapii u onkologických pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Srovnání byli se skupinou onkologických pacientů, kteří referovali příznaky pouze při pravidelných prohlídkách a mohli telefonicky kontaktovat poskytovatele zdravotní péče mezi jednotlivými prohlídkami [12].

Sběr dat a jejich zpracování

Do třetí domény spadá způsob, jakým uchováváme data z elektronických lékařských záznamů, data shromažďovaná aplikacemi a mobilními zařízeními. Informační technologie se staly rozhodující pro usnadnění shromažďování a distribuci velkých datových souborů v podobě externích cloudových úložišť. Výzkumníci v medicínském poli tak mají k dispozici rozsáhlé množství relevantních dat, která používají při identifikaci kauzality symptomů pacienta, při předpovídání nebezpečí výskytu nebo opětovného výskytu chorob a při zlepšování kvality primární péče [13].

V onkologii závisí nespočet rozhodnutí pacientů, členů rodiny, onkologů a dalších poskytovatelů zdravotnické péče na posouzení pravděpodobnosti budoucích událostí. V rámci onkologické

péče došlo v posledních letech k pokusům o formální ukotvení predikce rizik v objektivních, systematicky zjišťovaných ukazatelích. Místo kvalitativních a implicitních predikčních algoritmů, jako je např. staging nádoru, vyvinuli vědci nástroje statistické predikce, které poskytují kvantitativní odhad pravděpodobnosti konkrétní události pro jednotlivého pacienta. Tyto modely mohou zahrnovat nové prediktory, jako jsou genomová data, a lze je racionálněji použít k rozhodování o léčbě. Vzhledem k narůstající komplexnosti diagnostických a prognostických informací, které mají onkologové k dispozici, a kvůli záměru praktikovat medicínu více personalizovaně, je žádoucí najít způsob, jak začlenit predikční modelování do systémů elektronických zdravotních záznamů [14].

V plně funkčním modelu eHealth EHR poskytuje prostor pro implementaci počítačových expertních systémů, jako je systém pro podporu klinického rozhodování (Clinical Decision Support System – CDSS). Jedná se o příklad použití umělé inteligence v medicíně. Ta pracuje na základě medicínských znalostí, dat od pacienta a naučeného řídicího mechanismu, který generuje možné postupy či výstrahy pro jednotlivé případy [1].

Izraelští výzkumníci využili svou národní databázi, zvanou Maccabi, k určení souvislostí mezi rizikovými faktory dostupnými z EHR a vznikem kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC). Na obrovském vzorku dat byli schopni ověřit, že lze do určité míry predikovat vznik CRC z indikátorů získaných z hematologického vyšetření a demografických parametrů pomocí algoritmu strojového učení s názvem ColonFlag [15]. V roce 2016 přenesli počítačový algoritmus pracující s ColonFlag do praxe. Prediktivní algoritmus inkorporován do EHR automaticky identifikoval rizikové pacienty a vygeneroval upozornění jejich praktickým lékařům. Lékaři pacienty kontaktovali a vyhodnotili doporučení k návštěvě gastroenterologa s následným kolonoskopickým vyšetřením. Studie se zaměřila na pacienty ve věkové skupině 50–75 let, jejichž elektronická zdravotní dokumentace obsahovala požadované informace z krevního obrazu a kteří odmítli standardní scree-

ning CRC. Zpráva o zařazení k vysoce rizikové skupině na základě personalizovaného odhadu rizika vzniku CRC vedla ke zvýšené compliance ohrožené populace k podstoupení screeningu. Senzitivita algoritmu pracujícího s ColonFlag skóre pro detekci CRC mezi účastníky studie, kteří následně podstoupili kolonoskopii, byla 21,7 % (podíl těch, které ColonFlag test označil za rizikové, ze všech participantů, kterým bylo následně diagnostikováno CRC). Tato hodnota se může jevit jako relativně nízká, diagnostický podíl šancí („odds ratio“ – podíl správně identifikovaných ze všech participantů s CRC oproti podílu chybně identifikovaných ze všech participantů bez CRC) ale dosahoval hodnotu až 33,3, což znamená, že test významně přispěl k odhalení pacientů s CRC. Jelikož provedení kolonoskopií doporučených na základě testu ColonFlag nepředstavuje pro zdravotnický systém žádnou velkou ekonomickou zátěž, autoři navrhuje zavést metodu jako efektivní a levný nástroj ke skenování EHR a k selekci pacientů, kteří by se vyhnuli standardnímu screeningu [15].

eHealth v onkologii v ČR Příklady onkologických eHealth projektů v ČR

Implementace technologií do zdravotnictví neznamená vyloučení osobní komunikace mezi poskytovatelem zdravotní služby a pacientem. Jako příklady možného využití eHealth v onkologii autoři uvádějí funkční nebo vznikající projekty v ČR. Následující příklady patří do druhé domény „Propojení mezi pacientem a lékařem, mezi pacienty navzájem a mezi lékaři navzájem“.

Telekomunikační prostředky přinesly akceleraci komunikace mezi odborníky. V české onkologii se využívá několik programů, které umožňují přenos a sdílení zdravotnických informací. Mezi nejznámější způsoby ukládání dat, které jsou v onkologii využívané, se řadí systémy PACS. Slouží nejen k uchování velkého množství objemných obrazových dat, ale díky komunikační infrastruktuře ePACS umožňují rychlou a snadnou výměnu obrazové zdravotnické dokumentace mezi zdravotnickými zařízeními [16]. Jiným příkladem vysoce za-

bezpečeného sdílení zdravotnických dat je služba Dr. Sejf. Přes ni může odesílatel sdílet elektronickou zdravotnickou dokumentaci v libovolném formátu bez nutnosti instalace jakýchkoliv počítačových programů. Služba neslouží pro trvalou archivaci dat, ale pro dočasné uložení zásilky na externím serveru, odkud si ji příjemce může po dvoustupňovém ověření stáhnout [17].

Komunikaci mezi onkology, spolu s možností online konzultace, nabízí webový portál Mujpacient.cz. Lékař, buď praktický, nebo se specializací v onkologii, může na webovou stránku vložit konkrétní případ z praxe, ke kterému se obvykle do jednoho dne vyjádří odborné kolegium, které je tvořeno z předních odborníků z oboru [18].

Směrem k pacientům v současnosti dochází k rychlému pokroku telemedicínských programů, které umožňují online konzultaci s poskytovatelem zdravotní služby. Pandemie COVID-19 výrazně podpořila poptávku po zmíněných telemedicínských programech, jejichž další využití je velmi žádané i v postpandemickém prostředí. Programy pro komunikaci na dálku v podobě aplikace mohou sloužit prostřednictvím mobilních zařízení, tabletů i počítačů. Aplikace umožňují konzultaci zdravotního problému prostřednictvím videohovoru nebo chatu, sdílení lékařských zpráv nebo vydání receptu v online zabezpečeném prostředí. Na českém trhu existuje několik telemedicínských aplikací, které poskytují nástroj pro distanční zdravotní péči, a to hlavně v oblasti primární péče (jsou jimi např. uLekare.cz, EUC – lékárny online 24/7, CentriCon – MedCare 24/7, MEDDI hub – MEDDI app).

Pacient a jeho ošetřující onkolog mohou z telemedicínských aplikací profitovat v rámci zlepšení kontroly nad léčbou onkologického onemocnění. Společnost MEDDI HUB poskytuje úpravu základní aplikace MEDDI app podle specifických požadavků velkých nemocnic, ale i malých ordinací. Masarykův onkologický ústav (MOU) jako oficiální partner MEDDI HUB spolupracoval se společností při vývoji aplikace a bude používat upravenou verzi k interakci se svými pacienty. Hlavní vizí implementace aplikace je možnost sledovat pa-

cienta během léčby doma v reálném čase a včasné reagovat na nežádoucí příznaky léčby. Při příští návštěvě pacienta bude jeho lékař schopen vidět grafický výstup zaznamenaných příznaků během pobytu doma. Aplikace disponuje i jinými funkcemi, to je např. skenování lékařské zprávy či cílená edukace pacienta o nastávajících výkonech ve formě videí. Moderní řešení je odpovědí na aktuální vývoj trendů ve světě technologii, což lékaři pomůže šetřit čas a zefektivnit komunikaci s pacientem [19].

Klíčová komponenta komplexní onkologické a paliativní péče v léčbě pacientů s onkologickým onemocněním je psychologická podpora [20]. Na tuto potřebu reaguje připravovaný program MindCare, který vzniká ve spolupráci Masarykova onkologického ústavu a Ústavu psychologie a psychosomatiky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Jde o podpůrný osmítýdenní program ve formě mobilní aplikace využívající nejmodernější poznatky klinické psychologie a psychologie zdraví z oblasti psychoonkologie, který mohou lékaři a psychologové indikovat v rámci komplexní onkologické léčby. Efektivita programu, pro tyto účely nazvaným MOU Mind, a jeho jednotlivých částí, založených na mindfulness, pozitivní psychologii a autogenním tréninku, bude ověřována v rámci RCT studie na MOU.

Příkladem třetí domény eHealth v onkologii, sběr a analýza dat, je v ČR multimodální informační systém pro podporu screeningových programů zhoubných nádorů, jehož zpracovatelem je Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. Monitoring screeningu zhoubných nádorů sestává z hodnocení tří typů dat. První typ dat představuje Národní onkologický registr (NOR). Data o zátěži populace zhoubnými nádory umožňují kvantifikovat populační dopad screeningových programů. Druhým typem dat jsou centrální databáze specifické pro jednotlivé screeningové programy. Zdravotnická zařízení odesílají do databází data o screeningových a následných diagnostických vyšetřeních. Třetí typ dat představují administrativní data o plátcích zdravotního pojištění získané z Národního referenčního centra. Tato data slouží stejně k hodno-

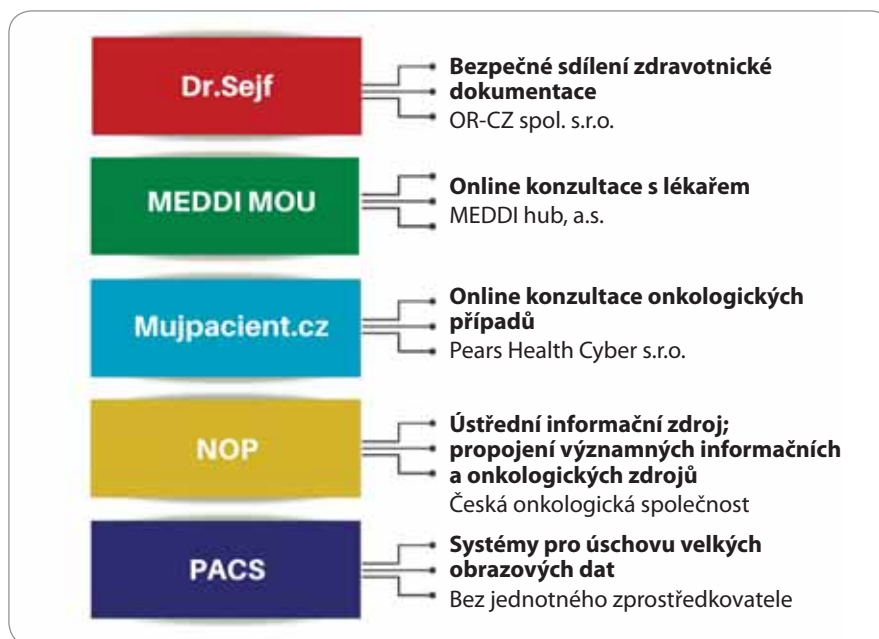


Schéma 3. Příklady českých eHealth programů v onkologii.

cení úspěšnosti adresního zvaní k screeningovým programům zahájeného v ČR od roku 2014. Sběr dat a jejich analýza screeningovým programem umožnily ČR dosáhnout kvality mezinárodních standardů [21]. Online verzi NOR je NOP Online, který si klade jako hlavní cíl být ústředním informačním zdrojem, který bude umožňovat propojení mezi významnými informačními a onkologickými daty a zároveň je bude zpřístupňovat jak české, tak i zahraniční veřejnosti. Dále má za úkol věnovat pozornost populačním epidemiologickým datům, klinickým studiím, významným multicentrickým projektům a v neposlední řadě běžícím i připravovaným programům zaměřeným na onkologickou prevenci [22].

Jiným příkladem efektivního sběru dat jsou klinické registry pacientů léčených cílenou biologickou léčbou v Komplexních onkologických centrech. Česká onkologická společnost prostřednictvím analýzy dat z klinických registrů zajišťuje monitoring nákladné protinádorové léčby v souvislosti se správností indikace, bezpečností a výsledky léčby [22]. Retrospektivní získaná data jsou přínosná pro plátce zdravotní péče, lékaře i samotné pacienty, protože dokládají, že moderní nákladná protinádorová léčba je pro pacienty nenahraditelná (schéma 3) [23].

Informovanost onkologů

V kontextu rozvoje a implementace eHealth v ČR nás zajímalo, jaká je informovanost onkologů o tomto odvětví. Prostřednictvím zpravodaje České onkologické společnosti jsme všem registrovaným onkologům zaslali odkaz na elektronické anonymní dotazníkové šetření s názvem „Jaký je váš postoj k elektronickému zdravotnictví – šest krátkých ano/ne otázek pro členy ČOS“. Dotazníkové šetření probíhalo od 11. do 25. ledna 2021. Z celkově oslovených 880 onkologů (unikátní emailové adresy v databázi www.linkos.cz; se svolením předsednictva ČOS) odpovědělo na anketu 50 lékařů. Tento fakt naznačuje, že emailová komunikace a informace prezentované přes zpravodaje odborných společností nejsou pro další kroky v oblasti eHealth příliš efektivní. Výsledky dotazníků jsou prezentovány v schématu 4. I přes to, že je výběrový soubor nereprezentativní, výsledky mohou poskytnout nástin toho, jaká je mezi onkology v tomto ohledu situace. Aby mohla jakákoli změna zdravotnického systému začít, je třeba zdravotníky dobře informovat a eHealth představovat jako nutný a velmi přínosný pilíř moderní medicíny.

Naše výsledky rovněž naznačují, že jednou z největších výzev při implementaci eHealth do elektronického zdravot-



Schéma 4. Výsledky dotazníku pro onkology.

nictví v ČR bude bezpochyby práce s primární nedůvěrou veřejnosti, samotných lékařů a také s malou informovaností. Strach z nového a neznámého je přirozenou reakcí zdravotníků již tak přetížených nadměrnou administrativou. Nově přicházející elektronický systém může lehce vyvolat obavu, že zdravotnickým pracovníkům přibude práce navíc. Důvodem je, že většina informačních systémů v nemocnicích je složitých, neintuitivních a komplikovaných. Tato zkušenost může ovlivnit postoj, ze kterého budou zdravotníci eHealth posuzovat. Tuto domněnku potvrzuje i fakt, že samotné MZ ČR připouští, že stát úlohu koordinace rozvoje elektronického zdravotnictví dlouhodobě neplnil a v důsledku nevydařených projektů elektronizace se zde objevuje velká nedůvěra zdravotnických pracovníků k elektronizaci a jejím přínosům [24].

eHealth v podmínkách českého zdravotnictví

Implementace služeb elektronického zdravotnictví s sebou přináší několik výzev, které je nutné zapracovat vhodným způsobem s ohledem na legislativní i technické podmínky a potřeby všech aktérů systému zdravotní péče v ČR. To vyžaduje komplexní legislativní změny, vysoké finanční investice, stejně jako nalezení vhodné motivace účastníků se na změnách podílet [25].

V současnosti zaujímá MZ ČR k elektronizaci zdravotnictví jasný postoj a pokládá ho za nevyhnutelný krok vpřed. MZ ČR definovalo jako hlavní cíl rozvoje eHealth nutnost přínosu pro pacienty a zlepšení kvality zdravotnické péče [26]. Pacientům a občanům by elektronické zdravotnictví mělo zajistit především:

„snadný a rovný přístup k potřebným zdravotním službám; přesné informace o zdravotním stavu, prevenci, léčebných plánech a metodách a dostatek informací, nezbytných k správnému rozhodování o životním stylu, ochraně a podpoře zdraví, prevenci nemocí a čerpání zdravotní péče“ [25]. Pro lékaře, všeobecné sestry a ostatní zdravotní pracovníky by měl být největší přínos elektronizace zdravotnictví v dostupných, přesných a včasných informacích o pacientech, dále v dostupných a ověřených informacích o ochraně a podpoře zdraví, prevenci nemocí a životním stylu, v poskytnutí úplných a uspořádaných přehledů o zdravotním stavu a léčbě pacientů. Elektronické zdravotnictví by mělo vytvořit dobré podmínky pro snadnou týmovou komunikaci a kooperaci s ostatními poskytovateli zdravotních služeb. Mělo by nabídnout silnou informační podporu při rozhodování a opatřit souhrnné a přehledně strukturované kolekce poznatků a výukových pomůcek k zajištění odborného růstu [25].

Aby se těchto cílů dosáhlo, bude za podpory EU vytvořena základní resortní infrastruktura eHealth, tzv. informační a datové resortní rozhraní (IDRR). Jeho hlavní funkcí bude sdílet informace mezi poskytovateli zdravotní péče, informovat klienty o zdravotní péči, autorizovat a autentizovat uživatele, sdílet informace o preskripci, žádankách a čekacích listech na lékařské výkony [27]. Data z jednotlivých zdravotnických odvětví budou spojena a budována v souladu se zásadami a principy Enterprise architektury elektronického zdravotnictví a společnými podmínkami pro eGovernment. Pro umožnění těchto cílů je nutná i legislativní podpora. Proto

byl v roce 2020 podán návrh zákona o elektronizaci zdravotnictví, který je nyní v připomínkovém řízení. Zároveň na elektronizaci zdravotnictví pracuje Ústav zdravotnických informací a statistiky, kterému se podařilo získat z evropských fondů na vybudování IDRR necelých 300 mil. korun. Program, který by měl především propojovat už existující informační systémy, by měl být spuštěn v roce 2022, ale kvůli pandemii COVID-19 se očekává zpoždění [28].

Samotná problematika telemedicíny se v současnosti v ČR otevírá, čehož důkazem je zřízení prvního telemedicínského centra. Za vznikem tohoto centra stojí Fakultní nemocnice Olomouc, I. interní klinika – kardiochirurgická FN Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, a nese název Národní telemedicínské centrum (NTC). Mezi cíle NTC nepatří jen poskytování telemedicínské péče, ale také práce na výzkumu, vývoji a validace nových telemedicínských postupů [29]. Zástupci eHealth problematiky z ČR se pravidelně setkávají s izraelskými lidmi v eHealth a snaží se řešit výzvy, kterým v podobné míře čelí každá země rozvíjející eHealth.

Budoucí výzvy a kritická místa Digitální propast a rozdíly v přístupu k technologii

Efektivní využívání elektronických služeb v uživatelsky přístupném rozhraní předpokládá jistou míru digitálních dovedností a volný přístup k technologiím. Sociální rozdíly v přístupu k technologiím limitují potenciál eHealth zlepšit zdravotní péči a zdravotní výsledky sociálně znevýhodněných osob, které jsou nejvíce ohroženy chronickými chorobami a špatnou nebo omezenou zdravotní péčí [30].

Elektronizace zdravotnictví vyžaduje od zdravotnického personálu investici času do učení se pracovat s novou správou údajů. To znamená zpomalení zdravotní péče během procesu implementace nových elektronických systémů [31]. Zatímco tento problém po úvodní fázi mizí, někteří zdravotničtí pracovníci, zvláště ti patřící ke starší věkové kategorii, mohou mít trvalý problém s adaptací [32].

Podle dat MZ ČR bude v roce 2030 třetina všech lékařů ČR v důchodovém věku [33]. Jelikož existuje prokázaný vztah mezi technologickou gramotností a schopností šetřit čas pomocí technologií, pro starší lékaře by elektronické systémy nemusely nutně vést k užítku. Při povinném přechodu z papírové dokumentace na EHR systém v Kalifornii se skupiny ekonomicky dobře situovaných lékařů vyhnuly učení se nových systémů a místo toho zaměstnaly tzv. „písaře“, kteří za ně dokumentují požadované informace přímo do EHR. Stejně tak starší nemocniční lékaři díky svému hierarchickému postavení delegovali práci s EHR mladším kolegům. Profitovat z EHR tak v daných podmínkách bude plně možné jen pro zdravotnickou péči, která se vyznačuje technologicky zdatnými zdravotními pracovníky a dostatečným ekonomickým a sociálním zázemím [32]. Obor eHealth nebo telemedicína by se tak v budoucnu měl stát součástí povinného studijního kurikula na lékařských fakultách.

Národní strategie elektronizace zdravotnictví (NSeZ) v ČR považuje zavádění elektronického zdravotnictví na základě plošně stanovené povinnosti za principiálně nesprávné: „Při zavádění nových služeb a nástrojů elektronického zdravotnictví je třeba využívat především pozitivní motivace a zavádět nové technologie postupně a uvážlivě tak, aby nedošlo k ohrožení plynulosti a bezpečnosti provozu, ohrožení pacienta nebo zhoršení podmínek práce zdravotníků“ [25].

Design informačních zdravotnických technologií

Potenciální účinnost systémů EHR a adherence samotných zdravotníků k nim je v mnoha případech limitována samot-

nou funkčností a designem elektronických systémů. Záměrem EHR je zjednodušení práce zdravotnického personálu, a nikoliv vznik nové zátěže ve formě frustrace z „proklikávání“ [31]. Pro usnadnění dosažení tohoto cíle je nutné zvážit aktivnější zapojení lékařů a dalších odborných pracovníků ve zdravotnictví do vytváření základních kroků při vývoji nových elektronických systémů [34].

Kybernetická bezpečnost

Důležitou oblastí eHealth je kybernetická bezpečnost. S rostoucím objemem osobních digitálních dat se nemocniční informační systémy (NIS) stávají terčem útoků hackerů. Krádež citlivých lékařských záznamů či zablokování nemocničních programů stojí nemocnici nejen množství financí, ale i ztrátu kritických zdrojů pro udržení pacienta při životě [35]. Systém elektronického zdravotnictví je často vnímán velmi kriticky právě kvůli riziku možného úniku či zneužití citlivých osobních dat, především dat pacientů, ale také lékařů a dalších účastníků systému. MZ ČR ve spolupráci s Národním úřadem pro kybernetickou a informační bezpečnost (NÚKIB) vydalo Metodický pokyn poskytovatelům zdravotních služeb k problematice kybernetické bezpečnosti, který bude sloužit k podpoře poskytovatelů zdravotních služeb a přímo řízeným organizacím MZ ČR při plnění povinností dle zákona o kybernetické bezpečnosti [36].

Potenciální bránu vstupu k útoku představují i zdravotnická zařízení s možností bezdrátového připojení, vzdáleným monitorováním nebo komunikačními funkcemi implantované pacientovi do těla, jako např. inzulínová pumpa či tzv. ICD (implantabilní kardioverter-defibrilátor). Přístroje komunikují nejen s nemocničními systémy, díky nimž je klinici mohou na dálku aktualizovat a shromažďovat údaje o stavu pacientů, ale i se spotřební elektronikou, jako jsou smartphony, aby pacienti mohli sledovat svůj stav a případně žádoucí změny sledovaných parametrů [37]. V květnu roku 2020 Evropská unie přijala nová pravidla týkající se medicínských přístrojů, které tak musí vyhovovat základním bezpečnostním prvkům na ochranu spotřebitele před neautorizovaným vstupem [38].

Integrace informačních systémů

Výsadou eHealth je efektivní sdílení informací napříč celým zdravotnictvím. Informace o zdravotním stavu pacientů jsou osobní údaje citlivého charakteru a v ČR dochází k expanzi nových elektronických projektů, které s takovými informacemi pracují. Nezastupitelnou úlohou státu je proto vybudování funkční sítě, o kterou se bude rozvoj elektronizace zdravotnictví opírat. Nejde o vytvoření nového centrálního systému, ale o vytvoření základních stavebních kamenů – pravidel v rámci architektoniky projektů, standardizace a bezpečnosti dat, které budou nově vznikající projekty využívat, a tím bude dosaženo jejich vzájemné součinnosti se státem garantovanou ochranou převáděných zdravotnických informací [29].

K dosažení koordinace rozvoje českého eHealth bude použita výše zmíněná infrastruktura IDRR. Ta nabídne již existujícím komunikačním sítím možnost propojit se navzájem. Na takto fungující systém výměny zdravotnických informací dále mohou navazovat vznikající projekty eHealth, např. mobilní aplikace nebo expertní systémy na pomoc při klinickém rozhodování [26].

Závěr

eHealth je nedílná součást budoucího zdravotnického systému ČR. Zvláštním obohacením pro onkologii může být použití technologií pro distanční komunikaci a ke sledování stavu pacienta mezi jednotlivými fázemi léčby. K tomu, aby se eHealth do českého zdravotnictví mohlo začlenit, je nezbytná kooperace mezi MZ ČR, společnostmi poskytujícími elektronické zdravotnické služby a samotnými zdravotníky. Nutné jsou legislativní změny, zajištění kybernetické bezpečnosti a vytvoření jednotného integračního systému. Dále je u zdravotníků i samotné veřejnosti potřebná dostatečná informovanost a prohloubení důvěry k elektronickému zdravotnictví. V tomto článku jsme se pokusili o předání nejdůležitějších informací vztahujících se k eHealth.

Literatura

1. Středa L, Hána K. Ehealth a telemedicína: učebnice pro vysoké školy. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2016.

2. Della Mea V. What is e-health (2): the death of telemedicine? *J Med Internet Res* 2001; 3(2): E22. doi: 10.2196/jmir.3.2.e22.
3. Eysenbach G. What is e-health? *J Med Internet Res* 2001; 3(2): E20. doi: 10.2196/jmir.3.2.e20.
4. Shaw T, McGregor D, Brunner M et al. What is ehealth (6)? Development of a conceptual model for ehealth: qualitative study with key informants. *J Med Internet Res* 2017; 19(10): e324. doi: 10.2196/jmir.8106.
5. Eurostat.eu. Eurostat Data Browser. [online]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/isoc_ci_ac_i/default/table?lang=en.
6. Ahadzadeh AS, Pahlevan Sharif S, Ong FS et al. Integrating health belief model and technology acceptance model: an investigation of health-related internet use. *J Med Internet Res* 2015; 17(2): e45. doi: 10.2196/jmir.3564.
7. Health Innovation Network. Health Innovation Network South London. What is person-centred care?. [online]. Available from: <https://healthinnovationnetwork.com/resources/what-is-person-centred-care/>.
8. European Commission. European Commission. eHealth application to improve care for cancer patients. [online]. Available from: <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/news/ehealth-application-improve-care-cancer-patients>.
9. Lu DJ, Girgis M, David JM et al. Evaluation of mobile health applications to track patient-reported outcomes for oncology patients: a systematic review. *Adv Radiat Oncol* 2021; 6(1): 100576. doi: 10.1016/j.adro.2020.09.016.
10. Gibson F, Aldiss S, Taylor RM et al. Utilization of the medical research council evaluation framework in the development of technology for symptom management: the ASyMS-YG study. *Cancer Nurs* 2010; 33(5): 343352. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181cb4bad.
11. Maguire R, Fox PA, McCann L et al. The eSMART study protocol: a randomised controlled trial to evaluate electronic symptom management using the advanced symptom management system (ASyMS) remote technology for patients with cancer. *BMJ Open* 2017; 7(5): e015016. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015016.
12. Basch E, Deal AM, Dueck AC et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017; 318(2): 197–198. doi: 10.1001/jama.2017.7156.
13. Wang W, Krishnan E. Big data and clinicians: a review on the state of the science. *JMIR Med Inform* 2014; 2(1): e1. doi: 10.2196/medinform.2913.
14. Vickers AJ. Prediction models in cancer care. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(5): 315–326. doi: 10.3322/caac.20118.
15. Goshen R, Mizrahi B, Akiva P et al. Predicting the presence of colon cancer in members of a health maintenance organisation by evaluating analyses from standard laboratory records. *Br J Cancer* 2017; 116(7): 944–950. doi: 10.1038/bjc.2017.53.
16. EPACS. E.I.C.Z a.s. [online]. Available from: <http://www.epacs.cz/epacs/faces/pages/index.xhtml>.
17. Dr.Sejř. OR-CZ spol. s.r.o. Sdílení zdravotnických dat rychle a bezpečně. [online]. Dostupné z: <https://www.drsejř.cz/faq>.
18. Mujpacient. Představení programu Mujpacient a reakce lékařů. [online]. Dostupné z: <https://www.mujpacient.cz/o-projektu>.
19. Pecina J, Šedo J, Schmiedová J. Keynote speech Jiřího Peciny. *Forbes NEXT Big Thing*; 2020. [online]. Dostupné z: https://www.youtube.com/watch?v=1ro9TJ_LUBg&t=1655s.
20. Světláková L, Sláma O, Světlák M et al. Prevalence symptomů úzkosti deprese a jejich vliv na kvalitu života u pacientů v paliativní onkologické léčbě – projekt PALINT. *Klin Onkol* 2019; 32(3): 201–207. doi: 10.14735/amko2019201.
21. Dušek L, Májek O, Klimeš D et al. Stav a vývoj informační základny pro hodnocení onkologických screeningových programů v České republice. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 2S49–2S58.
22. Vyzula R, Dušek L, Prausová J et al. XVIII. fórum onkologů, zpráva z jednání v Brně dne 5. 11. 2010. *Klin Onkol* 2011; 24(1): 58–66.
23. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Klinické registry. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-amultidisciplinari-tym/ekonomika/sledovani-a-predikce-dat-v-onkologii/klinicke-registry/>.
24. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Národní strategie elektronického zdravotnictví. [online]. Dostupné z: <https://ncez.mzcr.cz/cs/narodni-strategie-elektronickeho-zdravotnictvi/narodni-strategie-elektronickeho-zdravotnictvi>.
25. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Víze elektronického zdravotnictví ČR. [online]. Dostupné z: <https://ncez.mzcr.cz/cs/narodni-strategie-elektronickeho-zdravotnictvi/vize-elektronickeho-zdravotnictvi-cr>.
26. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. 6 principů elektronizace zdravotnictví. [online]. Dostupné z: <https://ncez.mzcr.cz/cs/narodni-strategie-elektronickeho-zdravotnictvi/6-principu-elektronizace-zdravotnictvi>.
27. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Vybudování základní resortní infrastruktury eHealth - informační a datové resortní rozhraní. [online]. Dostupné z: <https://ncez.mzcr.cz/cs/projekty/vybudovani-zakladni-resortni-infrastruktury-ehealth-informacni-datove-resortni-rozhrani>.
28. Zdravotnický deník. Návrh zákona o eHealth je hotový. Nastavuje základní pravidla, není to žádná revoluce, tvrdí ministerstvo i ÚZIS. [online]. Dostupné z: <https://www.zdravotnickydenik.cz/2020/08/navrh-zakona-ehealth-hotovy-nastavuje-zakladni-pravidla-neni-zadna-revoluce-tvrdi-ministerstvo-i-uzis/>.
29. Fakultní nemocnice Olomouc. Národní telemedicínské centrum. [online]. Dostupné z: <https://ntmc.fnol.cz/ntmc>.
30. Robinson L, Schulz J, Blank G et al. Digital inequalities 2.0: legacy inequalities in the information age. *First Monday* 2020; 25(7). doi: 10.5210/fm.v25i7.10842.
31. Holroyd-Leduc JM, Lorenzetti D, Straus SE et al. The impact of the electronic medical record on structure, process, and outcomes within primary care: a systematic review of the evidence. *J Am Med Inform Assoc* 2011; 18(6): 732–737. doi: 10.1136/amiajnl-2010-000019.
32. Wang C. The impact of health practitioners' use of communication technologies on temporal capital and autonomy. In: Hale TM, Wen-Ying Sch, Cotten SR et al (eds). *EHealth: current evidence, promises, perils and future direction*. CA, USA: Emerald Publishing Limited 2018:93–122.
33. Český rozhlas. Čím dál více lékařů je v důchodovém věku. Potřebujeme dostat absolventy do terénu, říká ministr. [online]. Dostupné z: https://radiozurnal.rozhlas.cz/cim-dal-vic-lekaru-je-v-duchodovem-veku-potrebu-jeme-dostat-absolventy-do-terenu-8138055?fbclid=IwAR1cqGQNUMK17XIHdMo9dM2BCA_Yy2dHwM4wprbw_veHxxVP-0oUbfPYUck.
34. Schiza EC, Panos G, David C et al. Integrated electronic health record database management system: a proposal. *Stud Health Technol Inform* 2015; 213: 187–190.
35. Newman LH. Medical devices are the next security nightmare. [online]. Available from: https://www.wired.com/2017/03/medical-devices-next-security-nightmare/?xing_share=news.
36. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Kybernetická bezpečnost. [online]. Dostupné z URL: <https://ncez.mzcr.cz/cs/kyberneticka-bezpecnost/kyberneticka-bezpecnost>.
37. Best J. Could implanted medical devices be hacked? *BMJ* 2020; 368: m102. doi: 10.1136/bmj.m102. PMID: 31937555.
38. European Commission. Medical devices – sector. [online]. Available from: https://ec.europa.eu/health/md_sector/overview_en.

Osobnosti a ich prínos pre rozvoj radiačnej onkológie

Personalities and their contribution to the development of radiation oncology

Ondruš D.¹, Chorváth M.^{1,2}, Piňáková Z.^{1,2}

¹I. onkologická klinika LFUK a OÚSA, Bratislava

²Klinika radiačnej onkológie SZU a OÚSA, Bratislava

Súhrn

Východiská: Rádioterapia je nedeliteľná súčasť multidisciplinárnej klinickej onkológie ako jedna zo základných liečebných modalít. **Cieľ:** Historický vývoj radiačnej onkológie od Röntgenovho objavu lúčov X, cez objav rádioaktivity manželmi Mariou Curie-Sklodowskou a Pierrom Curie a ďalších vedcov svetového významu sa nezaobíde bez prehľadu významných osobností českej a slovenskej rádioterapie, ktorí sa zaslúžili o rozvoj tohto medicínskeho odboru od jeho začiatkov po súčasnosť.

Kľúčové slová

rádioaktivita – rádiológia – rádioterapia – radiačná onkológia

Summary

Radiotherapy is an integral part of multidisciplinary clinical oncology as one of the basic treatment modalities. Historical evolution of radiation oncology from X-ray discovery, through the discovery of radioactivity by Maria Curie-Sklodowska and her husband Pierre Curie and other worldwide scientists do not appear without the overview of eminent personalities of Czech and Slovak radiotherapy, who have deserved to develop this medical field from its beginnings to the present time.

Key words

radioactivity – radiology – radiotherapy – radiation oncology

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
I. onkologická klinika LFUK a OÚSA
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané /Submitted: 2. 8. 2021

Prijaté/Accepted: 29. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2021374

Významným dňom všetkých lekárskejších i nelekárskych odborov, využívajúcich vo svojej činnosti rádioaktívne žiarenie bol dátum 8. novembra 1895. V tento deň nemecký fyzik holandského pôvodu **Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923)** pracoval s vákuovou trubicou pri štúdiu vlastností katódových lúčov. Pri jednom pokuse náhodne spozoroval, že svetielkuje neďaleko ležiace tienidlo, opatrené vrstvou kyanidu platnato-bárnatého. Svetielkujúca plocha bola v strede rozdelená jemným tieňom. Pátral po príčine tieňa a našiel tieniaci predmet, ktorý bol medzi tienidlom a trubicou. Nakoľko katódové a anódové žiarenie úplne pohlcuje stena trubice, usúdil, že z nej vychádzajú nové lúče. Keď vložil medzi trubicu a tienidlo vlastnú ruku, uzrel na tienidle obrysy kostí svojej ruky. Dňa 23. januára 1896 na schôdzi vedeckej spoločnosti vo Würzburgu oznámil Röntgen svoj objav. Lúče, ktoré objavil, nazval pre ich tajomnú povahu lúče X. V roku 1901 mu bola za objav tzv. röntgenového (rtg) žiarenia udelená prvá Nobelova cena za fyziku. Vo Würzburgu navštívil Röntgena priekopník röntgenológie v Uhorsku slovenského pôvodu **Vojtech Alexander (1957–1916)**, ktorý roku 1896 prvý na Slovensku zostrojil röntgenový prístroj. Bol profesorom na univerzite v Budapešti.

Objav lúčov X bol počiatkom dlhého radu objavov, ktoré spôsobili úplný prevrat v dovtedajšom nazeraní na podstatu hmoty, energie a života. Lúče X otvorili nesmierne diagnostické možnosti. Zakrátko sa zistilo, že neznáme žiarenie sa dá s úspechom použiť aj k liečebným účelom. Až neskôr sa zistili vedľajšie účinky lúčov X. Prvých 25 rokov od objavu lúčov X možno ich liečebné využitie považovať za priekopnícke. Rádio-terapeuti a röntgenológovia pracovali spočiatku za veľmi sťažených podmienok. Nemali k dispozícii žiadne jednotky žiarenia, ani spoľahlivé metódy na meranie dávok. Všetky fyzikálno-technické problémy súviseli s úplným nedostatkom informácií o biologických účinkoch a mechanizmoch vtedy ešte nových záhadných lúčov.

Prvé objavy prenikavého žiarenia, ktoré vysielaajú niektoré látky, pochádzajú z konca 19. storočia. V roku 1896

Henri Becquerel (1852–1908) pozoroval, že niektoré minerály (zlúčeniny uránu) vysielaajú zvláštne neviditeľné žiarenie (spočiatku nazývané uránové žiarenie) aj bez toho, aby boli predtým ožiarené svetlom, čím sa odlišovali od klasickej luminiscencie. Becquerel vďaka náhodnému objavu zistil, že toto žiarenie preniká aj svetlotesným obalom fotografických dosiek a spôsobuje ich sčernanie. O ďalšie objavy sa zaslúžili manželia **Marie Curie-Sklodovská (1867–1934)** a **Pierre Curie (1859–1906)**, ktorí v spolupráci s Gustavom Bémontom (1857–1937) objavili v uránovej rude aj ďalšie vyžarujúce prvky – polónium (18. júla 1898) a rádium (26. decembra 1898), ktoré bezprostredne nadväzovali na Becquerelov objav prirodzenej rádioaktivity (5. marca 1896). Tento jav nazvali rádioaktivita (aktívna radiácia) a neskôr sa zistilo, že je spôsobená premenou jedného chemického prvku na iný. V roku 1905 získali za objav rádioaktivity manželia Curieovci Nobelovu cenu za fyziku. V roku 1911 získala M. Curie-Sklodovská svoju druhú Nobelovu cenu – za chémiu. V roku 1914 založila a potom viedla ako prvá profesorka fyziky na parížskej Sorbonne Ústav pre rádium, v ktorom sa uskutočňovali výskumy z oblasti chémie, fyziky a medicíny.

V roku 1899 jadrový fyzik **Ernest Rutherford (1871–1937)**, ktorý sa zaoberal vlastnosťami rádioaktívneho žiarenia, objavil jeho dve výrazne odlišné zložky: mäkkú zložku, ktorá je dobre pohlcovaná vzduchom aj listom papiera (žiarenie alfa) a tvrdú zložku, ktorá je asi 100-krát prenikavejšia než žiarenie alfa a prechádza aj tenkým hliníkovým plechom – žiarenie beta. Rutherford na základe pokusov z rokov 1903–1908 zistil, že žiarenie alfa je prúdom héliových jadier. V roku 1900 francúzsky fyzik **Paul Ulrich Villard (1860–1934)** objavil ešte prenikavejšie žiarenie, žiarenie gama. Nasledovali objavy podstaty tohto žiarenia. V roku 1902 nemecký fyzik **Walter Kaufmann (1871–1947)** na základe výsledkov výskumu manželov Curieovcov a Becquerela zistil, že žiarenie beta je tvorené prúdom elektrónov. V roku 1934 dcéra Marie Curie-Sklodovskej **Irène Joliot-Curie (1897–1956)** s man-

želom **Frédéricom Joliot-Curie (1900–1958)** po prvýkrát vyvolali umelú rádioaktivitu pôvodne nerádioaktívnych jadier hliníka, za čo v roku 1935 získali Nobelovu cenu za chémiu. Irène Joliot-Curie sa v roku 1937 stala profesorkou na prírodovedeckej fakulte v Paríži, kde viedla katedru nukleárnej fyziky a v roku 1946 sa stala riaditeľkou Ústavu pre rádium, ktorý založila jej matka – Marie Curie-Sklodovská.

V tomto ústave študoval rádiológiu aj neskorší významný český fyzik, rádiológ, vedec **prof. František Běhounek (1898–1973)**. V 20. rokoch minulého storočia bol jedným zo zakladateľov Státního radiologického ústavu v Prahe. V roku 1928 bol ako špecialista na kozmické žiarenie členom posádky vzducholode Italia Umberta Nobileho, s ktorou ako prvý Čech preletel nad severným pólom.

Za zakladateľa röntgenológie/rádio-terapie v českých zemiach sa považuje **prof. MUDr. Rudolf Tomáš Jedlička (1869–1926)**, ktorý už v roku 1902 presadzoval diagnostiku a liečbu pomocou rtg lúčov pri liečbe nádorov. Bol prvým lekárom v českých zemiach, ktorý využil rtg lúče v diagnostike pred chirurgickým výkonom.

História onkológie, resp. najmä radiačnej onkológie na území bývalej Československej republiky má už vyše 100 rokov. Hoci vo svete v súvislosti s lepším vybavením pracovísk už niektoré ochorenia liečili aj pomocou žiarenia (liečba hlavne kožných ochorení tzv. kúpeľom lúčmi X), v českých zemiach i na Slovensku sa rádioterapia začala rozvíjať po I. svetovej vojne.

Koncom 20. rokov minulého storočia sa podarilo liečiť niektoré zhubné nádory (ZN) ionizujúcim žiarením, tzv. brachyterapiou s použitím rádia ako rozpadového produktu urán-rádiového radu.

Vo vtedajšej Československej republike bol dostatok uránu a tým aj rádia vďaka baniam v Jáchymove. Preto vtedy už existujúci „Československý spolek pro zkoumání a potírání zhoubných nádorů v Praze“ roku 1933 inicioval stavbu Rádium-terapeutického ústavu v tesnom susedstve Fakultní nemocnice Bulovka. Ústav bol otvorený v roku 1936 ako pracovisko zamerané na liečbu

ZN rádiom. Prvým prednostom bol **doc. MUDr. František Vladimír Novák (1894–1940)**.

V roku 1922 došlo v pražskej Fakultní nemocnici Královské Vinohrady k vzniku Radiumterapeutického oddělení, které viedol **prof. MUDr. Ferdinand Tománek (1893–1950)**. K liečbe sa používali rádiové emanácie. Nebola tu však zaisťovaná dostatočná ochrana pre personál ani dozimetria. V roku 1950 sa okrem izotopu radia začal používať aj prvý lineárny urýchľovač v ČR. Počas 60. rokov sa Vinohradská nemocnica začlenila do výučby študentov z vtedajšej Lekárskej hygienickej fakulty UK, došlo k spojeniu rádioterapeutického oddelenia s rádiologickým diagnostickým oddelením pod Rádiologickú kliniku FNKV. V polovici 70. rokov došlo k opätovnému oddeleniu rádiodiagnostického a rádioterapeutického pracoviska, čím vznikla Radiumterapeutická a onkologická klinika neskoršej 3. LF UK v Prahe pod vedením neskoršieho primára **MUDr. Zdeňka Chodounského (1928–2001)**. Jeho zásluhou vznikla samostatná Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP), ktorej bol prvým predsedom. Súčasnou prednostkou tejto kliniky je **doc. MUDr. Renata Soumarová, PhD., MBA (1967*)**.

Z ďalších osobností, ktoré pôsobili na Radiumterapeutickém ústavu v Prahe po II. svetovej vojne treba spomenúť **doc. MUDr. Vladimíra Kubeca, CSc.**, ktorý viedol neskorší Ústav radiační onkologie v rokoch 1977–1990. Už začiatkom 70. rokov minulého storočia vznikla z tohto pracoviska Onkologická klinika LF UK (neskoršia 1. LF) v Prahe. Pri jej zrode stál významný rádioterapeut a onkológ **prof. MUDr. Vladimír Stašek (1919–1974)** a jeho nástupca **doc. MUDr. Václav Bek, DrSc. (1922–2014)**. Súčasným prednostom kliniky a zároveň riaditeľom spomínaného Ústavu radiační onkologie je **prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. (1952*)**.

Postgraduálne vzdelávanie lekárov bolo do roku 1945 osobnou vecou jednotlivcov. V júli 1953 vznikol v Prahe Ústav pro doškolení lékařů s pôsobnosťou pre celé územie Československa za tým účelom, aby boli lekári sústavne

ooboznamovaní s najnovšími poznatkami vedy a správne ich využívali na prospech zdravia ľudu. V roku 1954 vznikla Katedra radiologie a onkologie, ktorá začala zabezpečovať postgraduálne vzdelávanie v rámci Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ). Prvým vedúcim katedry bol **MUDr. František Vaďura** v rokoch 1955–1976 (v rokoch 1947–1950 pôsobil aj ako primár tzv. radiorentgenologického oddělení v Českých Budějoviciach). Do roku 1957 spadalo do pôsobnosti katedry aj Slovensko. V roku 1972 bola katedra premenovaná na Katedru radioterapie IPVZ. Po ňom nasledovali vo funkcii vedúceho tejto katedry už spomínaný **doc. MUDr. Vladimír Kubec, CSc.**, **MUDr. Milan Lapeš, prof. MUDr. Jiří Zámečník, CSc. (1927–2019)**, **doc. MUDr. Josef Kovařík, PhD.** a **prof. MUDr. David Feltl, PhD. MBA (1970*)**, súčasný riaditeľ VFN v Prahe. V roku 2005 sa Katedra premenovala na Katedru radiační onkologie IPVZ, ktorú odvtedy vedie **prof. MUDr. Karel Od rážka, PhD. (1965*)**.

Na území Prahy postupne vznikali aj ďalšie rádioterapeutické pracoviská. V roku 1971 vzniklo najväčšie zdravotnícke zariadenie v ČR – FN Motol, ktorej súčasťou bolo aj onkologické, resp. rádioterapeutické oddelenie, neskoršia Onkologická klinika súčasnej 2. LF UK a FN Motol pod vedením **doc. MUDr. Jany Prausovej, PhD, MBA (1956*)**, súčasnej predsedníčky výboru České onkologické společnosti ČLS JEP. Klinika je zaradená do systému tzv. komplexných onkologických centier (KOC).

Za jedného z ďalších zakladateľov modernej rádioterapie a onkológie v českých zemiach sa považuje **prof. MUDr. Jan Baštecký, DrSc. (1899–1979)**, prednosta Rádiologické kliniky LF UK v Hradci Králové v rokoch 1947–1971.

Na území Čiech a Moravy vznikali postupne ďalšie rádioterapeutické pracoviská, ktoré sú v súčasnosti súčasťou KOC, kde pôsobili, resp. pôsobia dodnes ďalšie významné, najmä akademické osobnosti českej radiačnej onkológie: **doc. MUDr. Zdeněk Chvojka, DrSc. (1921–1995)** (Hradec Králové), **prof. MUDr. Jiří Petera, PhD. (1959*)** (Hradec Králové), **prof. MUDr. Karel Od**

rážka, PhD. (1965*), **doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc. (1952*)** (Pardubice), **prof. MUDr. Jindřich Fínek, PhD., MHA (1957*)** (Plzeň), a ďalšie.

V roku 1935 bol v Brne založený onkologický ústav (Dům útěchy), prvý svojho druhu na území ČR. Po II. svetovej vojne došlo k jeho premenovaniu na Masarykův radioléčebný ústav, neskôr na Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie (VÚKEO). V roku 1990 dostal názov Masarykův onkologický ústav, kde už vyše 20 rokov je prednostom Kliniky radiační onkologie **prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc. (1960*)**.

V Olomouci základy rádioterapie položil v roku 1922 prvý primár röntgenologického ústavu tzv. Zemských ústavů **MUDr. Rudolf Bacher (1877–1925)**. Od roku 1980 sa vo vedení súčasnej Onkologické kliniky FN UP a FN Olomouc vystriedali **prof. MUDr. Jindřich Macháček, CSc. (1935–2020)**, **MUDr. Karel Cwiertka, PhD.** a **prof. MUDr. Bohuslav Melichar, PhD. (1965*)**.

Na Slovensku ako prvý habilitoval v roku 1928 z internej röntgenológie a rádioterapie, neskorší **prof. MUDr. Ludovít Valach (1893–1941)**, ktorý začal sa ako prvý na vtedajšej internej klinike systematicky venovať tomuto novému medicínskemu odboru a právom sa preto považuje za zakladateľa rádioterapie na Slovensku. V roku 1931 si zaobstaral 400 mg vodného roztoku chlóridu bárnateho a aparáturu na čerpanie rádiových emanácií. Emanáciou plnil rádiodióry a tie využíval na ožarovanie ZN. Založil a viedol prvé rádiové emanatórium na území Slovenska, ktoré bolo premenované na Radiumterapeutický ústav s charakterom kliniky. V roku 1939 bol vymenovaný za riadneho profesora rádiológie a rádioterapie. Predčasná smrť prof. Valacha vo veku 48 rokov na následky žiarenia, ktorému zasvätil celú svoju lekársku prácu a životnú aktivitu, znamenala výraznú stratu pre ďalší rozvoj rádiológie na Slovensku. V roku 1940 už suterénne priestory vtedajšej bratislavskej Štátnej nemocnice na Mickiewiczovej ulici priestorovo nevyhovujú a Radiumterapeutický ústav s Rádiologickou klinikou, v ktorej sa vykonávala rádiodiagnostika a najmä radiačná liečba onkologických pacientov,

sa sťahuje do priestorov Nemocnice sv. Alžbety, kde už majú skúsenosti s liečbou chronicky a onkologicky chorých pacientov. Po smrti prof. Valacha sa ústav rozdelil na dve časti. Jedna časť bola pridelená rezortu školstva – vznikla II. interná klinika, ktorá mala 30 postelí a tu vyrástol najväčší znalec a histograf slovenskej rádiológie **MUDr. Eugen Vilček (1927–1985)**. Druhá časť bola pridelená rezortu zdravotníctva a ostala v Nemocnici sv. Alžbety, kde sa naďalej venovali liečbe pacientov s nádorovými ochoreniami.

V roku 1942 Rádiumterapeutický ústav presťahovali späť do adaptovaných priestorov bývalej II. internej kliniky vtedajšej Štátnej nemocnice na Mickiewiczovej ulici v Bratislave vedenej **prof. MUDr. Jaroslavom J. Sumbalom (1890–1948)**, prednostom v rokoch 1930–1948.

Medzi významných predstaviteľov röntgenológie a rádiológie na Slovensku patrí **prof. MUDr. Gejza Ondrejčíka (1903–1982)**, ktorý sa do dejín medicíny zapísal aj ako dlhoročný prednosta Rádiologickej kliniky v Bratislave v rokoch 1941–1970, vynikajúci pedagóg, vedec a terapeut. Odborné vedomosti nadobúdval na Centrálnom röntgendiagnostickom a röntgenterapeutickom oddelení Štátnej nemocnice v Košiciach a na rádiologickom oddelení Domu útechy – ústavu pre liečbu rakoviny v Brne. Po odchode prof. Ondrejčíku do dôchodku bola klinika ako pracovisko zrušená. Následne vzniklo Rádiologické a rádioterapeutické oddelenie FN, ktorého vedením bol poverený jeden z najstarších Ondrejčíkových žiakov **MUDr. Leopold Babor (1922–1987)**, syn prof. MUDr. Josefa Floriána Babora, (1872–1951), niekdajšieho dekana bratislavskej lekárskej fakulty a prednostu Ústavu všeobecnej biológie aj Ústavu fyziológie.

V Nemocnici sv. Alžbety naďalej fungovalo oddelenie zamerané najmä chirurgickú liečbu ochorení hrubého čreva a prsníka, rádiologické oddelenie a oddelenie pre chronické a nádorové choroby.

V roku 1946, z iniciatívy **prof. MUDr. Žigmunda Križana (1907–1964)** a **prof. MUDr. Viliama Thurzu (1912–1984)**,

v tejto nemocnici vzniká Ústav pre výskum a liečenie nádorov, neskôr to bol v roku 1948 Štátny oblastný ústav pre výskum a liečbu nádorov, kde sa mali sklbiť poznatky získané vo výskume s použitím v praktickej onkológii. Z iniciatívy prof. Thurza vznikol v Nemocnici sv. Alžbety v Bratislave v roku 1946 Ústav pre výskum a liečenie nádorov, od roku 1948 s názvom Štátny oblastný ústav pre výskum a liečbu nádorov. V roku 1966 vznikol z tohto ústavu Onkologický ústav pre Slovensko, pričom výskumná časť ústavu bola začlenená do Slovenskej akadémie vied (SAV) ako Ústav experimentálnej onkológie SAV, ktorého bol prof. Thurzo prvým riaditeľom. Prof. Thurzo zaviedol pregraduálnu výučbu onkológie na bratislavskej lekárskej fakulte medzi prvými v Európe, keď v roku 1964 založil Katedru onkológie a rádiológie, ktorá sa v roku 1978 rozšírila na Katedru onkológie, rádiológie a nukleárnej medicíny LF UK (dnes I. onkologická klinika LF UK a OÚSA).

V roku 1951 ústav získal názov Onkologický ústav v Bratislave a v roku 1954 Výskumný ústav onkologický. Z ústavu sa v roku 1966 stáva Onkologický ústav pre Slovensko, v roku 1969 je založený Ústav klinickej onkológie. V snahe o komplexnú liečbu na jednom pracovisku tu v krátkom čase vznikli základné oddelenia, medzi inými aj oddelenie rádioterapie, na ktorom pôsobila aj prvá rádioterapeutka na Slovensku **MUDr. Eva Siracká, DrSc. (1926*)**, neskoršia zakladateľka a dlhoročná prezidentka Ligy proti rakovine.

Oddelenia rádioterapie a röntgenológie, ktoré fungovali v tomto ústave spoločne, sa v roku 1954 rozdelili a prednostom Oddelenia rádioterapie sa stal **doc. MUDr. Juraj Ďurkovský, CSc. (1917–2010)**.

V roku 1957 vznikol Slovenský ústav pre doškolenie lekárov v Trenčíne. Postupne vznikali katedry, ktorých cieľom bolo zabezpečovať inštitucionalizované vzdelávanie lekárov za účelom dosiahnutia príslušných špecializácií. Doc. Ďurkovský bol prvým vedúcim katedry rádioterapie.

Významným členom katedry bol aj **MUDr. Peter Čepček, CSc. (1922–2010)**, ktorý sa stal neskôr vedúcim Oddelenia

včasnej diagnostiky a riaditeľom Ústavu klinickej onkológie (tč. OÚSA), ako aj iniciátorom samostatného odboru klinickej onkológie. Bol garantom špecializačného štúdia klinickej onkológie a prvým vedúcim Katedry klinickej onkológie Inštitútu pre ďalšieho vzdelávania lekárov a farmaceutov (ILF), predchodcu súčasnej Slovenskej zdravotníckej univerzity (SZU).

Od roku 1958 pracovala na oddelení doc. Ďurkovského aj **RNDr. Viera Laginová, CSc. (1936*)**, ktorá rozvinula na Slovensku základy klinickej radiofyziky. V roku 1975 vzniklo samostatné oddelenie klinickej radiofyziky pri rádioterapeutickom oddelení, ktorého bola prvou primárkou. Rozvíjala požiadavku špecializačného štúdia fyzikov pre odbor rádioterapie. Zaslúžila sa o personálne i prístrojové vybudovanie pracoviska ako i o postupné zvyšovanie presnosti výpočtov rozloženia dávky žiarenia. V rokoch 2000–2020 bol primárom oddelenia **doc. RNDr. Gabriel Králik, PhD. (1947*)**, ktorý bol v októbri 2011 vymenovaný aj za prednostu Ústavu lekárskej fyziky Lekárskej fakulty SZU a OÚSA, akreditovaného pracoviska v odbore klinická fyzika. Súčasným primárom tohto ústavu je **Mgr. Jozef Grežďo, PhD. (1969*)**.

Po odchode doc. Ďurkovského do dôchodku bola poverená vedením Katedry rádioterapie ILF (dnes SZU) **prof. MUDr. Ľudmila Ševčíková, CSc. (1946*)**. V rokoch 1990–2021 bola vedúcou Katedry SZU a zároveň prednostkou Kliniky radiačnej onkológie OÚSA **MUDr. Elena Bolješiková, CSc. (1948*)**. V roku 1987 bol do funkcie primára vymenovaný **MUDr. Michal Krajčí (1923–2013)**. V súčasnosti je prednostom Kliniky radiačnej onkológie OÚSA a SZU v Bratislave **MUDr. Martin Chorváth, PhD., MPH (1971*)**. Klinika radiačnej onkológie je v súčasnosti najväčším pracoviskom OÚSA v Bratislave personálne aj priestorovo. Podieľa sa na ambulantnej a nemocničnej starostlivosti o pacientov, u ktorých je indikovaná liečba ionizujúcim žiarením v kuratívnom alebo paliatívnom zámere. Od roku 2006 v rámci reštrukturalizácie sa primárkou nemocničnej (lôžkovej) časti stala **MUDr. Zuzana Piňáková (1972*)**.

Časť lôžok je vyhradená pre krátkodobu hospitalizovaných pacientov – liečených stereotaktickou rádiokirurgiou alebo brachyterapiou. Ambulantná časť je rozdelená na pracovisko externej rádioterapie, kde je primárkou **MUDr. Monika Šándorová (1962*)**, a na pracovisko brachyterapie, kde bol v rokoch 2007–2012 primárom **MUDr. Ľuboš Bezák (1967–2012)**. V súčasnosti je primárom Oddelenia brachyterapie **MUDr. Pavol Lukačko (1975*)**. Klinika radiačnej onkológie je výučbovou bázou I. onkologickej kliniky LFUK a OÚSA, SZU a Vysokej školy zdravotníctva a sociálnej práce (VŠZaSP) sv. Alžbety v Bratislave pre pregraduálne, doktorandské i špecializačné štúdium. Podieľa sa aj na liečbe detských pacientov v spolupráci s Klinikou detskej hematológie a onkológie LFUK a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave. Zo špeciálnych radiačných techník sa na klinike aplikuje celotelové ožiarovanie pred transplantáciou kostnej drene a stereotaktická rádiokirurgia ako na jedinom pracovisku v SR. Prvý pacient bol ožiarovaný na Slovensku stereotaktickou rádiokirurgiou v roku 1992. Samostatná Klinika stereotaktickej rádiokirurgie OÚSA a VŠZaSP sv. Alžbety, ktorá vznikla v roku 2004, využíva lôžka Kliniky radiačnej onkológie OÚSA, ako aj lineárne urýchľovače a plánovacie systémy. Jej prednostom je **prof. MUDr. Miron Šramka, DrSc. (1940*)**.

Po vytvorení súkromného Onkologického ústavu sv. Alžbety sa ústav v roku 1992 delí a vzniká Národný onkologický ústav (NOÚ) na Klenovej ulici v Bratislave. Aby sa v priestoroch NOÚ poskytovala onkologická liečba komplexne, nastala potreba vybudovania pracoviska rádioterapie, ktoré bolo odovzdané do prevádzky v novembri 1996, ktorého primárom sa stal **MUDr. Peter Bernát, PhD. (1953*)**. Po jeho odchode do zahraničia, od roku 2004 Oddelenie radiačnej onkológie NOÚ vedie primárka **MUDr. Margita Pobijáková, PhD. (1967*)**. Pracovisko má možnosť vykonávať všetky techniky konformnej rádioterapie, má technologické vybavenie na stereotaktickú rádioterapiu, vykonáva celotelové ožarovanie kože, 3D plánovanie brachyterapie gynekologických ma-

lignít a ďalšie moderné postupy. Podieľa sa na výučbe medikov i postgraduálnom špecializačnom vzdelávaní budúcich radiačných onkológov.

Aj v Košiciach, v druhom onkologickom centre na Slovensku, má onkológia svoje korene v rádiológii. Už od roku 1924, keď vznikla v Košiciach Štátna nemocnica, existovalo röntgenologické oddelenie, ktoré sa stalo základom pre vznik Rádiologickej kliniky. V roku 1948 vzniká v Košiciach pobočka Lekárskej fakulty UK a súčasne vzniká z pôvodnej Štátnej nemocnice Fakultná nemocnica (FN). V roku 1951 bolo založené Rádiologické oddelenie ako súčasť Internej kliniky, ktorá bolo neskôr premenované na Rádiologickú kliniku. V roku 1956 vzniklo centrálné rádioizotopové pracovisko, ako súčasť Rádiologickej kliniky s výraznou zásluhou **doc. MUDr. Miroslava Klvaňu, CSc. (1922–1998)**. V roku 1959 bola zriadená Univerzita Pavla Jozefa Šafárika (UPJŠ) v Košiciach, ktorej súčasťou sa stala Lekárska fakulta, čo malo pozitívny vplyv na ďalší rozvoj pracoviska. V roku 1960 vznikla samostatná Klinika rádiológie a nukleárnej medicíny s tromi samostatnými oddeleniami – rádiodiagnostické, nukleárnej medicíny a rádioterapie, ktoré boli zaradené do pregraduálnej výučby v rámci jedného študijného predmetu na LF UPJŠ v Košiciach pod vedením **prof. MUDr. Eugena Kunštáda, DrSc. (1913–1991)**. V roku 1981 po odčlenení Oddelenia rádiodiagnostiky a Oddelenia nukleárnej medicíny vzniká Klinika rádioterapie a onkológie ako súčasť FN L. Pasteura. Jej prednostom sa stal **doc. MUDr. Miroslav Klvaňa, CSc. (1922–1998)**, neskôr od roku 1989 **prof. MUDr. Ľudovít M. Jurga, DrSc. (1943–2019)** a od roku 1990 **doc. MUDr. Ján Klimo, CSc. (1938–1998)**. V roku 2003 dochádza k administratívne odčleneniu Kliniky rádioterapie a onkológie od FN L. Pasteura a vzniká Východoslovenský onkologický ústav (VOÚ), ktorý sa v roku 2006 pretransformoval na akciovú spoločnosť. Klinika rádioterapie a onkológie LF UPJŠ je v súčasnosti súčasťou VOÚ. Prednostom je od roku 1999 **MUDr. Igor Andrašina, CSc. (1955*)**. Primárom oddelenia radiačnej onkológie VOÚ je **doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD.**

(1965*), súčasný prezident Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) a hlavný odborník MZ SR pre radiačnú onkológiu. Okrem komplexnej zdravotnej starostlivosti o onkologických pacientov zabezpečuje Klinika rádioterapie a onkológie teoretickú i praktickú časť pregraduálnej výchovy na košickej LF UPJŠ, podieľa sa na postgraduálnej príprave budúcich špecialistov v klinickej a radiačnej onkológii. Spolupracuje s ďalšími zdravotníkymi, akademickými a vedeckými inštitúciami na Slovensku a zahraničí. Vedecko-výskumná činnosť je základnou charakteristikou kliniky v rámci rezortných grantových výskumných úloh MZ SR. Klinika aktívne podieľa v rámci medzinárodných klinických štúdií na overovaní účinnosti nových liekov a liečebných postupov. Výsledky vedeckovo-výskumných úloh, vedeckých grantov a klinických štúdií boli úspešne obhájené a viacerí pracovníci získali vedecko-pedagogické tituly.

V Martine mala liečba onkologických pacientov svoje začiatky v 20. rokoch minulého storočia, kedy sa v Župnej nemocnici v Turčianskom sv. Martine v budove tzv. Bullovského domu začali liečiť ZN rtg žiarením. Historicky ide o najstaršie pracovisko na Slovensku, ktoré začalo liečbu onkologických pacientov ožarovaním. Jedným z prvých, ktorý sa na Slovensku začal venovať liečbe ZN rádiom bol martinický gynekológ, primár v tom čase najväčšieho gynekologicko-pôrodnického oddelenia na Slovensku, neskorší **prof. MUDr. Teodor Schwarz (1892–1980)**, ktorý gynekologické nádory liečil aj rtg žiarením a rádiom. Významným medzníkom v histórii martinkej rádioterapie bol v roku 1946 príchod neskoršieho **prof. MUDr. Arnošta Lányiho, DrSc. (1914–2005)** na post primára tamojšieho rádiodiagnostického oddelenia, neskôr prvého prednostu Kliniky röntgenológie a rádiológie v rokoch 1967–1986 na novozaloženej pobočke bratislavskej LFUK v Martine (od roku 1969 ako samostatná Lekárska fakulta UK v Martine, od roku 1991 ako Jesseniova LFUK). Pod vedením prof. Lányiho sa zdokonalila na pracovisku liečba ZN rtg žiarením, preto sa považuje za zakladateľa martinkej onkológie. Od

konca 40. rokov bolo vyčlenené samostatné lôžkové rtg oddelenie s posteľami aj pre onkologických pacientov. Od roku 1952 tu pôsobil **MUDr. Ondrej Potančok (1922–1975)**, ktorý sa po získaní kvalifikácie stal neskôr primárom samostatného onkologického oddelenia. Ďalším prínosom pre martinskú onkológiu bol príchod neskoršieho **prof. MUDr. Jozefa Holana, DrSc. (1919–2005)** z Košíc v roku 1958. Po odčlenení onkologického oddelenia od röntgenologického oddelenia sa stal jeho vedúcim lekárom. V roku 1966 vznikla na pôde martinskej pobočky LFUK Katedra biofyziky a nukleárnej medicíny, ktorá sa v roku 1976 premenovala na Klinikú nukleárnej medicíny a stala sa výučbovou základňou lekárskej fakulty a súčasťou samostatnej katedry biofyziky, nukleárnej medicíny, röntgenológie a rádiológie pod vedením prof. Holana (1976–1990). Po úmrtí primára MUDr. Potančoka sa stala primárkou onkologického oddelenia **MUDr. Ludmila Trubenová (1932–2014)**, následne **MUDr. Elena Figová (1952–2001)** a potom až do súčasnosti **MUDr. Eva Hajtmanová, PhD. (1951*)**. Pracovisko martinskej radiačnej onkológie bolo v roku 1995 presťahované do novej budovy samostatného Onkologického centra, kde sídli doteraz s moderným prístrojovým vybavením a širokou škálou terapeutických možností.

V Trnave bolo oddelenie pre liečbu žiarením zriadené v roku 1956. V roku 1960 bolo toto oddelenie reprofilizované na onkologické oddelenie, kde prvým primárom bol **MUDr. Vojtech Baláž (1923–1997)**, ktorý patrí do zlatej éry starých primárov trnavskej nemocnice. Po odchode prim. Baláža do dôchodku sa funkcie primárky na Onkologickom oddelení ujala **MUDr. Mária Černá (1951*)**. V roku 1992 bola obnovená Trnavská univerzita, v rámci ktorej bola v roku 1994 založená Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce. Výučbovou základňou tejto fakulty sa stala Onkologická klinika, ktorej prednostom bol v rokoch 1996–2014 **prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc. (1943–2019)**, ktorý určité obdobie pôsobil aj vo funkcii hlavného odborníka MZ SR pre rádioterapiu. Vzhľadom na blízkosť Bratislavy, Nitry a Trenčína a zastaranosť prístrojového

vybavenia bolo rádioterapeutické pracovisko tejto kliniky v roku 2014 zrušené. Od roku 2015 je prednostom Onkologickej kliniky FN Trnava **MUDr. Marián Streško, PhD. (1967*)**.

V Banskej Bystrici sa v roku 1951 dovtedajšia nemocnica stala základom Krajského ústavu národného zdravia (KÚNZ), zriaďovali sa nové oddelenia. V roku 1956 bolo založené onkologické oddelenie, najprv ako ambulantné a v roku 1958 ako lôžkové (zamerané prevažne na rádioterapiu). Prvým primárom bol **MUDr. Anton Mócik**. V polovici 60. rokov sa začala rozvíjať aj chemoterapia solídnych nádorov. V roku 1968 sa započala výstavba novej nemocnice, ktorá bola odovzdaná do užívania v roku 1982. V roku 1991 sa už v novom areáli nemocnica vrátila k pôvodnému názvu z roku 1947 – Nemocnica F.D. Roosevelta. Po ďalšom primárovi **MUDr. Mikulášovi Sámelovi** nastupuje v roku 1992 do vedenia oddelenia primár **MUDr. Vladimír Malec, PhD. (1952*)**. Súčasná Onkologická klinika SZU a FN s P.F.D. Roosevelta pod jeho vedením poskytuje onkologickú starostlivosť na úrovni nadregionálneho centra pre onkologických pacientov zo stredného Slovenska.

V Nitre vzniklo onkologické oddelenie v roku 1953. Jeho primárom bol **MUDr. Ladislav Palčo**, ktorý bol zároveň primárom röntgenologického oddelenia. Samostatné rádioterapeutické oddelenie vzniklo v roku 1956 pod vedením primára **MUDr. Pavla Palana**. V roku 1967 sa primárkou tohto oddelenia stala **MUDr. Katarína Liebenbergerová**. V roku 1991 bolo rádioterapeutické oddelenie zlúčené s oddelením klinickej onkológie a vytvorilo sa onkologické oddelenie s primárom **MUDr. Milanom Krošlákom (1934–1995)**. V roku 1995 sa primárom oddelenia stal **MUDr. Peter Bernát, PhD. (1953*)** a v roku 1996 **MUDr. Samuel Klenovský (1947*)**. Oddelenie sa premenovalo na Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie a stalo sa krajským onkologickým centrom. Od roku 2009 je primárom oddelenia FN Nitra, ktoré poskytuje komplexnú onkologickú starostlivosť, **MUDr. Juraj Detvay, PhD., MPH (1964*)**.

V Trenčíne vzniklo v rámci vtedajšieho OÚNZ rádioterapeutické odde-

lenie v roku 1956 ako súčasť rádiodiagnostického oddelenia nemocnice pod vedením primára **MUDr. Jozefa Ďurča (1917–1991)**. Dovtedy sa rádioterapia vykonávala (už v roku 1946) v jednej miestnosti na „centrálom röntgene“. V roku 1978 prišiel na novovytvorené miesto primára **MUDr. František Cimmermann (1948*)** z vtedajšieho Onkologického ústavu pre Slovensko v Bratislave (dnes OÚSA). Následne dochádza k osamostatneniu rádioterapeutického oddelenia. V roku 1993 sa Rádioterapeutické oddelenie, Oddelenie klinickej onkológie a Poliklinické oddelenie klinickej onkológie opäť spojili do Onkologického oddelenia NsP Trenčín. Manažment pacientov sa stáva viac multidisciplinárny. Väčšina lekárov spoločného oddelenia má špecializácie v oboch odboroch (radiačnej i klinickej onkológii). Primár Cimmermann sa počas svojej dlhoročnej práce vo výboroch Slovenskej onkologickej spoločnosti i vtedajšej Spoločnosti radiačnej onkológie, rádiobiológie a radiofyziky a ako hlavný odborník pre rádioterapiu významným spôsobom pričinil o zmenu názvu odboru na radiačnú onkológiu, ale najmä na zvýšení postavenia radiačnej onkológie v komplexnom ponímaní onkológie. V roku 2011 sa stal primárom Onkologického oddelenia FN Trenčín (od roku 2019 prednostom Onkologickej kliniky FN a Fakulty zdravotníctva Trenčianskej univerzity Alexandra Dubčeka) **MUDr. Branislav Bystrický, PhD., MPH (1975*)**, ktorý sa významnou mierou zaslúžil o modernizáciu prístrojového a priestorového vybavenia kliniky.

V Lučenci patrí onkologické, resp. rádioterapeutické pracovisko k najstarším na Slovensku, ako lôžkové oddelenie začalo fungovať už v roku 1955. O jeho založenie sa zaslúžili dvaja röntgenológovia **MUDr. Pavel Černák (1924–2000)** a **MUDr. Štefan Mydlík (1914–1990)**, ktorí začali liečiť pacientov najprv na röntgenologickom pracovisku v Rimavskej Sobote. Výsledkom úsilia Dr. Černáka bola inštalácia kobaltového ožarovača v Lučenci v roku 1973, ktorý bol po Bratislave a Košiciach v poradí tretím na Slovensku. Po odchode Dr. Černáka do dôchodku v roku 1976 viedla v rokoch 1977–1989 oddelenie rádioterapie v Lu-

čenci **MUDr. Danuša Urbánková Danóciová (1932–2020)**, následne v rokoch 1990–2005 **MUDr. Katarína Tomašovičová (1956–2013)** a v rokoch 2006–2018 **MUDr. Vincent Alakša (1955*)**. V súčasnosti vedie Oddelenie radiačnej onkológie VNsP v Lučenci s pomerne veľkou spádovou oblasťou **MUDr. Andrea Kašínská (1969*)**.

V Komárne bol priekopníkom rádioterapie **MUDr. Alfréd Kormančík**, atestovaný rádiagnostik, odchovanec bratislavského OÚSA, ktorý v roku 1956 vybudoval v Komárne onkologické lôžkové oddelenie, patriace medzi prvé svojho druhu v Československu. Po jeho tragickej smrti v roku 1968 sa stal primárom **MUDr. Matej Bogár (1932*)**, ktorý bol zároveň riaditeľom OÚNZ v Komárne. V rokoch 1996–2007 bola primárkou **MUDr. Katarína Kóňová (1954*)**. V súčasnosti je primárom Oddelenia klinickej a radiačnej onkológie Nemocnice AGEL v Komárne s moderným prístrojovým vybavením **MUDr. Pavel Demeter, MBA (1969*)**.

V Michalovciach, v súčasnej NsP Andreja Kukuza vzniklo Oddelenie klinickej onkológie v roku 1979 pod vedením primára **MUDr. Júliusa Lorinca (1926–2010)**. Od roku 1990 viedla toto pracovisko **MUDr. Anna Bubanová (1942*)**. V roku 1991 sa otvorilo v rámci tohto oddelenia pracovisko rádioterapie. V rokoch 2000–2012 viedol Oddelenie onkológie a rádioterapie **MUDr. Jozef Roško (1954*)**. V súčasnosti je primárkou **MUDr. Gabriela Herman, MPH (1968*)**. Oddelenie v Michalovciach zabezpečuje liečebno-preventívnu starostlivosť pre pacientov so ZN z celého regiónu Zemplína.

V Žiline vzniklo v roku 1972 v rámci rádiagnostického pracoviska vtedajšieho OÚNZ ambulantné rádioterapeutické pracovisko. V roku 1978 bolo sprevádzkovaná lôžková časť a vzniklo Oddelenie rádioterapie NsP Žilina, ktorého prvou primárkou bola do roku 1980 **MUDr. Irena Ryšavá (1933*)**, žiačka prof. Lányiho z Martina. Jej nástupkyňou vo funkcii bola do roku 2004 **MUDr. Eva Šimová (1947*)**, ktorá bola isté obdobie aj hlavnou odborníčkou MZ SR pre rádioterapiu. Počas jej pôsobenia bolo v roku 1993 v žilinskej ne-

mocnici zriadené Oddelenie klinickej a radiačnej onkológie. Ďalším primárom bol **doc. MUDr. Richard Hrubý, PhD., MBA, MPH (1969*)**. Od roku 2016 vedie vo FNsP Žilina jedno z piatich regionálnych Onkologických centier na Slovensku **MUDr. Dagmar Sudeková, MBA (1969*)**.

V Rimavskej Sobote vzniklo röntgendiagnostické a röntgenterapeutické oddelenie tamojšej nemocnice v roku 1951 pod vedením primára **MUDr. Štefana Mydlíka (1914–1990)**, žiaka prof. MUDr. Eugena Kunštada, DrSc. z Košíc. Bolo to prvé oddelenie so zameraním na liečbu ZN v regióne Gemeru a Malohontu. Po jeho odchode do dôchodku v roku 1977 vedenie oddelenia prevzala **MUDr. Eva Gažúrová (1936*)**. Pod jej vedením sa na oddelení zavádza aj cytostatická liečba, ktorá sa stáva ďalšou liečebnou modalitou onkologických ochorení v tomto regióne. V rokoch 1990–1999 bol primárom Onkologického oddelenia tamojšej nemocnice **MUDr. Vincent Alakša (1955*)**, ktorý sa výrazne podieľal na zavádzaní nových terapeutických postupov. Po jeho odchode na pozíciu primára Rádioterapeutického oddelenia nemocnice v Lučenci viedla Oddelenie radiačnej a klinickej onkológie Nemocnice Rimavská Sobota v rokoch 2001–2017 **MUDr. Iveta Pálkovácová (1967*)**, pričom pracovisko radiačnej onkológie viedla **MUDr. Eva Mrázová, MBA (1978*)**. Od roku 2017 je primárom Oddelenia klinickej a radiačnej onkológie a súčasný riaditeľ Všeobecnej nemocnice Rimavská Sobota – Svet zdravia a.s. **doc. MUDr. Richard Hrubý, PhD., MBA, MPH (1969*)**, ktorý zabezpečuje inštalovanie nových technológií s cieľom vybudovať špičkové pracovisko radiačnej onkológie v tomto regióne.

V Prešove sa koncom 40. rokov minulého storočia rádioterapia realizovala v rámci rádiagnostického oddelenia nemocnice. V roku 1956 bolo vytvorené samostatné lôžkové onkologické oddelenie, kde bol prvým primárom **MUDr. Eugen Lenorovič**. Po jeho odchode do dôchodku v roku 1981 sa primárkou rádioterapeutického oddelenia stala **MUDr. Mária Hamarová**. Prelom v kvalite rádioterapie bolo zavedenie lineárnych urýchľovačov do klinickej

prevádzky. V roku 1994 bola primárkou oddelenia rádioterapie menovaná **MUDr. Ľubica Kaššáková-Počtová**. Do roku 1997 bolo oddelenie rádioterapie spojené s oddelením klinickej onkológie. Od roku 1999 bola primárkou opäť samostatného oddelenia rádioterapie menovaná **MUDr. Magdaléna Ďuríčková (1953–2018)**. Po jej odchode do dôchodku v roku 2013 sa primárom sa stal **MUDr. Marek Paľo, PhD., MBA (1970*)**. Súčasnú oddelenie radiačnej onkológie FNsP J. A. Reimana, ktoré prešlo v roku 2015 kompletnou rekonštrukciou, je jediné v Prešovskom kraji.

V Ružomberku pôvodne Vojenská nemocnica vznikla pred vyše 100 rokmi, počas I. svetovej vojny, vo februári 1915. Verejnú nemocnicu v Ružomberku postavili v roku 1926. Spočiatku slúžila nielen obyvateľom Liptova, ale aj Oravy a Spiša. Onkologické oddelenie vo vtedajšej Štátnej nemocnici v Ružomberku vzniklo spojením s pracoviskom rádiagnostiky v roku 1947. Primárom bol **MUDr. Zoltán Galvánek**. V roku 1978 sa pracovisko rádiagnostiky oddelilo a vzniklo samostatné onkologicko-rádioterapeutické oddelenie pod vedením primára **MUDr. Štefana Horvátha (1949*)**. V roku 1996 sa primárkou tohto oddelenia stáva **MUDr. Helena Česáková (1954*)**. V roku 2003 dochádza k zlúčeniu štátnej NsP Ružomberok s Ústrednou vojenskou nemocnicou (ÚVN). V roku 2012 vzniká Klinika radiačnej a klinickej onkológie, ktorá je v rámci ružomerskej ÚVN SNP výučbovou bázou Fakulty zdravotníctva Katolíckej univerzity. Prednostkou sa stáva **MUDr. Helena Česáková** a primárom **MUDr. Roman Podoba, PhD. (1971*)**. Od roku 2020 je prednostom tejto kliniky **MUDr. Roman Podoba, PhD.** a primárom oddelenia radiačnej onkológie **MUDr. Peter Vaněk (1970*)**. Spádovou oblasťou rádioterapie je celý Liptov, Orava a horný Spiš. ÚVN poskytuje zdravotnú starostlivosť aj pre civilné obyvateľstvo v tomto regióne.

Významným spoločensko-odborným a vzdelávacím počínom pre rozvoj medicíny bolo aj zakladanie lekárskejších spolkov a spoločností. Už v r. 1833 založili mladí ľudia študujúci na Lekárskej fa-

kulte v Pešti pod vedením **Jonáša Bohumila Guotha (1811–1888)** „Spoločnosť lekársko-slowanskú“, ako samovzdelávacie lekárske spolky. Bol to významný národno-kultúrny čin, porovnateľný s aktivitou českých lekárov, ktorí pod vedením **Jana Evangelistu Purkyně (1787–1869)** založili v tej dobe Spolek lékařů českých (1862) a so založením Spolku maďarských lekárov v Uhorsku (1840).

Nová tradícia sa začala rozvíjať po vzniku Československej republiky, kedy vznikali prvé spolky lekárov (napr. v Košiciach v r. 1919 a v Bratislave v r. 1920) a odborné lekárske spoločnosti, ktoré sa stali v r. 1969 organizačnými zložkami jednotnej Slovenskej lekárskej spoločnosti. Zakladateľom Slovenskej onkologickej spoločnosti bol **doc. MUDr. Alojz Winkler, DrSc. (1919–1981)** v roku 1958. Jeho nástupcami a predsedami, resp. prezidentmi spoločnosti boli **doc. MUDr. Ivan Maňka, CSc. (1924–1996)**, **prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc. (1940–2021)**, **doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc. (1953*)** a **MUDr. Tomáš Šálek (1954*)**. Súčasným prezidentom Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS je od roku 2019 **prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc. (1959*)**.

Zákonným vývojom – potrebou vysokošpecializovaných odborníkov, sa v roku 1990 vytvorila samostatná od-

borná spoločnosť SROBF (Spoločnosť radiačnej onkológie, rádiobiológie, rádiofyziky), zastrešujúca špecialistov zaberajúcich sa liečbou ionizujúcim žiarením. Je odbornou spoločnosťou SLS. V roku 2011 zmenila Spoločnosť svoj názov na Slovenská spoločnosť radiačnej onkológie. Súčasným prezidentom Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie SLS a hlavný odborník MZ SR pre radiačnú onkológiu je primár oddelenia radiačnej onkológie **VOÚ doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD. (1965*)**.

V súčasnosti je celé Slovensko i ČR pokryté dostupnými onkologickými pracoviskami, ktoré sú schopné poskytovať komplexnú onkologickú starostlivosť. Na lekárske fakultách sa realizuje pregraduálna výučba onkológie i postgraduálna, špecializačná výchova budúcich klinických i radiačných onkológov. Zabezpečujú sa podmienky pre akademický rast a celoživotné vzdelávanie v týchto odboroch účasťou na rezortných i medzinárodných vedeckých projektoch, na vedeckých konferenciách a kongresoch alebo na študijných pobytach na renomovaných pracoviskách v zahraničí.

Podakovanie

Dovoľujeme si poďakovať sa za spomienky, archívne podklady a ďalšie údaje súčasným prednostom, primárom

kliník, resp. oddelení onkológie a radiačnej onkológie a ďalším pamätníkom z týchto pracovísk.

Literatúra

1. Bernát P. Radiačná onkológia na Slovensku. Informačný bulletin. Trnava: Onkologická klinika FNŠP Trnava 2001.
2. Bolješiková E, Králik G. Klinika radiačnej onkológie – personálne aj priestorovo najväčšie pracovisko ústavu. Naša nemocnica 2012; 14(2): 10–15.
3. Dubinský P. Radiačná onkológia na Slovensku – ako ďalej? Onkológia 2011; 6(5): 300–302.
4. Grambalová E. Historie a súčasnosť radioterapie v České republice. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci 2017.
5. Javorka K et al. História a súčasnosť Jesséniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského. Martin: Osveta 1999.
6. Kaušitz J. 275 rokov pôsobenia Nemocnice sv. Alžbety – kolísky slovenskej onkológie. Naša nemocnica 2013; 5(3): 2–5.
7. Kukurová E, Traubner P. Akademickí a verejní činitelia. Fragmenty dejín LFUK 2, Bratislava 1999–2000. Bratislava: Slovenská Grafia 2000.
8. Mojžešová M, Heřmanová D. História klinickej/experimentálnej a radiačnej onkológie v Slovenskej republike – vznik a vývoj onkológie na Slovensku. In: Jurga LM (ed). Klinická a radiačná onkológia. Martin: Osveta 2010.
9. Ondruš D, Kaušitz J. History of oncology in Slovakia. Klin Onkol 2016; 29(3): 171–179. doi: 10.14735/amko2016171.
10. Orthová A. História vzniku a vývoja Onkologického ústavu v Bratislave. Klin Onkol 1988; 1(5): 157–160.
11. Ostatníková D, Pekníková M. et al. Lekárska fakulta, základný kameň univerzity Komenského, 1919–2009. Bratislava: UK 2009.
12. Reško A. 100 rokov verejnej mestskej nemocnice v Komárne. Komárno 2002.
13. Šálek T et al. Národný onkologický ústav v Bratislave. História, súčasnosť a budúcnosť: 80. výročie ústavnej onkologickej liečby na Slovensku. Bratislava: Infoma Business Trading 2011.
14. Šlampa P. Historie radioterapie. In: Šlampa L, Petera J (eds). Radiační onkologie. Praha: Galén, Karolinum 2007.
15. Ujházy V. História onkológie na Slovensku. Onkológia 2006; 1(4): 277–278.
16. Zíma T, Bartůnek P, Hanuš T et al. 1. Lékařská fakulta UK v běhu času. Praha: 1. LF UK v Praze 2011.

Clinical values of two estrogen receptor signaling targeted lncRNAs in invasive ductal breast carcinoma

Klinické hodnoty dvou lncRNA signální dráhy estrogenního receptoru u invazivního duktálního karcinomu prsu

Ilbeigi S.¹, Naeimzadeh Y.², Davoodabadi Farahani M.¹, Rafiee Monjezi M.³, Dastsooz H.⁴, Daraei A.⁵, Farahani F.¹, Dastgheib A.¹, Mansoori Y.⁶, Bagher Tabei S. M.¹

¹Department of Medical Genetics, School of Medicine Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

²Department of Biology, Faculty of Sciences, Yazd University, Yazd, Iran

³Department of Medical Immunology, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

⁴Department of life science and system biology, University of Turin, Turin, Italy

⁵Department of Genetics, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁶Department of Medical Genetics, Fasa University of Medical Science, Fasa, Iran

Summary

Background: Invasive ductal carcinoma (IDC) is the most frequent type of breast cancer (BC) in women, with a high clinical burden due to its high invasive properties. Despite of quickly emerging new data regarding the molecular heterogeneity of invasive cancers, far less is known about the molecular patterns among cases of IDC. An expanding body of evidence has demonstrated that dysregulation of long noncoding RNAs (lncRNAs) is involved in the heterogeneity feature of BC. **Methods:** In this study, we analyzed the expression levels of two novel lncRNAs LOC100288637 and RP11-48B3 in 51 IDC tissues in comparison with adjacent non-cancerous tissues. And finally, bioinformatic evaluation has been done. **Results:** The results of quantitative polymerase chain reaction showed that LOC100288637 and RP11-48B3 were significantly overexpressed in tumor tissues compared to normal samples ($P = 0.0085$ and $P = 0.0002$, respectively). Also, the two lncRNAs were overexpressed in both MDA-MB-231 and MCF-7 BC cell lines, nevertheless, with a higher expression pattern in MDA-MB-231 than MCF7 cell line. Furthermore, LOC100288637 had an elevated expression level in HER-2 positive tumors compared to HER-2 negative tumors ($P = 0.031$). Interestingly, the lncRNA RP11-48B3.4 was upregulated in IDC subjects with the age at menarche < 14 years compared to patients with the age at menarche ≥ 14 ($P = 0.041$). It was observed in another result that lncRNA RP11-48B3.4 is significantly upregulated in tumors with a lower histological grade compared to tumor samples with higher grades ($P = 0.047$). And finally, using bioinformatic evaluation, we found a predicted interaction between RP11-48B3.4 and mRNA zinc finger and BTB domain containing 10 (ZBTB10). **Conclusion:** Altogether, our findings suggest that these lncRNAs with potential oncogenic roles are involved in the pathogenesis of IDC with clinical significance and they may therefore serve as novel markers for the diagnosis and treatment of IDC.

Key words

invasive ductal breast carcinoma – prognosis – long noncoding RNAs – LOC100288637 – RP11-48B3

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Dr Seyed Mohammad Bagher Tabei
Department of Medical Genetics
Faculty of Medicine
Shiraz University of Medical Sciences
Zand St, Shiraz
Iran, post code: 7134845794

and

Dr Yaser Mansoori
Fasa University of Medical Sciences
Ave Sina Square
Fasa, Fars
Iran, post code: 7461686688

Submitted/Obdrženo: 31. 12. 2020
Accepted/Přijato: 25. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021382

Souhrn

Východiska: Invazivní duktální karcinom (invasive ductal carcinoma – IDC) je nejčastějším typem karcinomu prsu (breast cancer – BC) u žen s vysokou klinickou zátěží v důsledku svých vysoce invazivních vlastností. I přes to, že se rychle objevují nová data týkající se molekulární heterogeneity invazivních karcinomů, mnohem méně je známo o molekulárních vzorcích IDC. Stále se zvyšující množství důkazů ukázalo, že heterogenní povaha BC souvisí s dysregulací dlouhých nekódujících RNA (long noncoding RNAs – lncRNAs). **Metody:** V této studii jsme analyzovali hladinu exprese dvou nových lncRNAs, LOC100288637 a RP11-48B3, v 51 tkáních IDC, které jsme porovnali s přílehlými nekancerózními tkáněmi. Nakonec bylo provedeno bioinformatické hodnocení. **Výsledky:** Výsledky kvantitativní polymerázové řetězové reakce ukázaly, že LOC100288637 a RP11-48B3 byly v nádorové tkáni významně overexprimovány, a to v porovnání s normálními vzorky ($p = 0,0085$ a $p = 0,0002$). Tyto dvě lncRNAs byly také overexprimovány jak v buněčné linii MDA-MB-231 tak v MCF-7 BC, ovšem v buněčné linii MDA-MB-231 byl pozorován vyšší vzorec exprese než u MCF7. Navíc LOC100288637 měl zvýšenou hladinu exprese u HER-2 pozitivních nádorů v porovnání s HER-2 negativními nádory ($p = 0,031$). Je zajímavé, že lncRNA RP11-48B3.4 byla upregulována u subjektů s IDC a menarče ve věku < 14 let, a to v porovnání s pacientkami s menarče ve věku ≥ 14 let ($p = 0,041$). Při jiném výsledku bylo pozorováno, že lncRNA RP11-48B3.4 je významně upregulována u nádorů nižšího histologického grade v porovnání se vzorky nádorů s vyšším grade ($p = 0,047$). A nakonec jsme pomocí bioinformatického hodnocení našli předpokládanou interakci mezi RP11-48B3.4 a mRNA „zinc finger and BTB domain containing 10“. **Závěr:** Naše zjištění svědčí o tom, že tyto lncRNAs, které potenciálně hrají onkogenní roli, jsou klinicky významně zapojeny do patogeneze IDC a mohou tedy sloužit jako nové markery pro diagnostiku a léčbu IDC.

Klíčová slova

invazivní duktální karcinom prsu – prognóza – dlouhé nekódující RNA – LOC100288637 – RP11-48B3

Introduction

Breast cancer (BC) is the second cause of death among women worldwide [1]. BC is a highly heterogeneous disease which is characterized by different phenotypic features, diverse response to existing therapy and unpredictable clinical outcome [2]. Invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC) are the most common variants of the BC [3]. IDC, also known as infiltrating carcinoma, is accounted for about 80% of all invasive BC [4]. The relevant molecular mechanism of IDC is not elucidated and thus the optimal management of IDC has become increasingly complex. Further investigation is urgent to identify effective approaches for the diagnosis and treatment of IDC [5].

Long noncoding RNA (lncRNA) are a class of RNA molecules longer than 200 nucleotides [6]. They regulate gene expression at the transcriptional, post-transcriptional, and epigenetic levels and also play an important role in pathological processes such as neurological disorders, diabetes, tumors [7,8] and more. Recent studies have clarified vital roles of several lncRNAs in BC pathobiology. Accordingly, lncRNAs could be a potential biomarker for BC prognosis, diagnosis, and therapeutic management [9]. Although cell-specific expression of lncRNAs and their role in regulating the expression of oncogenic and tumor suppressor genes have been

shown in recent investigations, their underlying molecular mechanisms in IDC remains undetermined [10–12]. In recent years, a number of lncRNAs including LOC100288637 and RP11-48B3 were found to be associated with abnormal estrogen receptor (ER) signaling pathway in BC, suggesting that lncRNAs can be applied as prognosis biomarker in patients with breast cancer [13,14]. As mentioned previously, the information on their roles in IDC remains unclear. Therefore, in the presented study, we assessed the expression levels of LOC100288637 and RP11-48B3 in patients with IDC as well as BC cell lines and analyzed their correlation with clinicopathological parameters.

Materials and methods

Study population

A total of 51 invasive ductal carcinoma breast cancer patients who had received no chemotherapy or radiotherapy were included in this study. All subjects were selected from individuals referred to Faghihie Hospital affiliated to Shiraz University of Medical Sciences. Written informed consent was obtained from all patients, and the study was approved by the Ethics Committee of Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. The demographic, reproductive and clinical information as well as the pathological data of tumor samples were obtained from each participant in the current

study. Tab. 1 shows the characteristics of the study participants. The participants were 27–68 years old, 15 (30%) participants were aged < 40 years, and 36 (70%) were ≥ 40 years old. Among the 51 participants, 36 (70%) were parous and 15 (30%) were nulliparous. Regarding the menopausal status, 4 (8%) participants were premenopausal and 47 (92%) were in postmenopausal status. Moreover, the participants were divided into 2 subgroups based on the age at menarče of < 14 or ≥ 14 years. The age at the first full term pregnancy and breast-feeding duration were also recorded. Parous participants were divided into 2 subgroups according to the age at the first full-term pregnancy of < 25 or ≥ 25 years.

Breast tissue sampling

Fresh breast cancer tissues and their adjacent noncancerous tissues were snap-freeze in liquid nitrogen after resection and stored at -80°C until RNA extraction.

Estrogen receptor, progesterone receptor and HER2 determination

The estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2 status were determined according to the patient's histopathological data, following immunohistochemistry (IHC) staining. If $\geq 1\%$ of tumor cells show positive ER/PR staining, the ER/PR interpretation is positive. The IHC HER2 score 3+ was considered positive as well.

Cell culture

For the purpose of this study, we chose MCF7 and MDA-MB-231 (triple negative) human breast cell lines. All cells were obtained from the cell bank of Pasteur Institute of Iran, and cultured in RPMI 1640 medium (Sigma 42 Aldrich, St. Louis, MO, USA), supplemented with 10% fetal bovine serum (Gibco, Carlsbad, CA, USA), 100 U/ml penicillin, and 100 µg/ml streptomycin at 37 °C in 5% CO₂ at 95% humidity.

RNA isolation and real time polymerase chain reaction

Total RNA was extracted from all tissue samples and cell lines using the TRizol as was recommended by the manufacturer (Life Technologies, Carlsbad, CA) and the final concentration was quantified using a NanoDrop at 260 and 280 nm. In our experiment, 500 ng RNA was used for each sample with a purity range 1.8–2 for both 260/280 and 260/230 nm.

The RNA integrity was confirmed by gel electrophoresis and to remove the probable DNA contamination, the total RNA was treated with DNase (Takara Bio Inc, Otsu, Japan) according to the manufacturer's instruction. The cDNA synthesis was carried out using approximately 500 ng of total RNA with the Prime Script-RT kit (Takara, Japan) according to the manufacturer's protocol. In the next step, real time polymerase chain reaction (PCR) was carried out in a QuantStudio™ 3 system (Applied Biosystems, USA by Thermo Fisher Scientific) with SYBR Premix Ex Taq II kit (Takara, Japan) according to the manufacturer's protocol. Real-time specific primer pairs used were as follows: RP11-48B3, forward 5'-CAA-GCCCTGATCAACTAGGAATA-3', reverse 5'-GGAAAGTTGGTTGCTGTGTAAG-3'; LOC100288637, forward 5'-CTAAGCC-CTGCTTCTGGTATG-3', reverse 5'-GGAG-GCAGATCCAGTTCATTAG-3'; B2M, forward 5'-AGATGAGTATGCCTGCCGTG-3', reverse 5'-GCGGCATCTTCAAAC-CTCCA-3'. For each reaction, 10 µl SYBR® Green Master Mix with 0.8 µL (40 nM) Primer 1 and 0.8 µL (40 nM) Primer 2 with 2 µL was used and the final volume was adjusted to a total of 18 µL using distilled H₂O. All the reactions were carried

Tab. 1. Demographic and reproductive characteristics of the participant subjects.

Variables	Subgroup	Number	Valid percent
age (year)	< 40	15	29.4
	≥ 40	36	70.6
family history for cancer	positive	26	51
	negative	25	49
marital status	married	43	84.3
	single	8	15.7
parity status	parous	36	70.6
	nulliparous	15	29.4
age at first full term pregnancy (years)	< 25	38	74.5
	≥ 25	10	19.6
abortion history	positive	12	23.5
	negative	37	72.5
breastfeeding experience	positive	37	72.5
	negative	14	27.5
breastfeeding (months)	0–6	20	39.2
	6–24	20	39.2
	≥ 24	11	21.6
age at menarche (year)	< 14	36	70.6
	≥ 14	15	29.4
menstrual cycles	regular	43	84.3
	irregular	8	15.7
menopausal status	pre	4	7.8
	post	47	92.2
oral contraceptive pills consumption	positive	10	19.6
	negative	41	80.4

out in triplicates. The real time PCR was performed in the following conditions: at 95 °C for 30 s followed by 40 repetitive cycles at 95 °C for 30 s and then at 60 °C for 30 s. No template controls were included in each run. Relative mRNA expression levels of LOC100288637 and RP11-48B3 were normalized to β2-microglobulin expression level as a house-keeping gene. The expression level (i.e. fold change) for each gene was calculated using the 2^{-ΔΔCT} method.

Bioinformatic analysis

In the current study, we also conducted different bioinformatics analyses, mainly by using the data of the Cancer Ge-

nome Atlas (TCGA) [15], to get more information about RP11-48B3.4 and LOC100288637. In this regard, we investigated the expression correlation between these two lncRNAs and mRNAs in the TCGA-BRCA dataset through using TANRIC web server [16]. Subsequently, we used the possible correlated mRNAs for any possible interactions between these mRNAs and lncRNA using the lncRRI search web [17].

Statistical analysis

The data are expressed as the mean ± SD and analyzed with SPSS version 20.0 software. P < 0.05 are considered statistically significant. The com-

Tab. 2. Pathological data of the evaluated tumor samples from breast cancer patients.

Clinical characteristics	Subgroup	Number	Valid percent
tumor size (cm)	< 2 cm	17	33.3
	2–5 cm	33	64.7
	> 5 cm	1	2
estrogen receptor	positive	45	88.2
	negative	6	11.8
progesterone receptor	positive	34	66.7
	negative	17	33.3
HER-2/neu status	positive	21	41.2
	negative	30	58.8
histological grade	1	11	21.6
	2	25	49
	3	15	29.4
lymph node metastasis	involved	30	58.8
	free	21	41.2

rolled women, 36 participants were parous and 15 cases were nulliparous. The 37 women had experienced breastfeeding in their life and the rest were negative for the breastfeeding experience. Besides, 47 patients were in postmenopausal status and 4 patients were in premenopausal condition. Other demographics and reproductive characteristics of the patients are shown in Tab. 1. Clinically, all 51 tumor samples from BC patients had invasive ductal breast carcinoma. Most tumors were positive for ER (+45 vs. –6) and PR (+34 vs. –17) receptors, but negative for HER-2/neu marker (–30 vs. +21). A total of 33.3% of the tumor samples had a size < 2 cm, 64.7% had 2–5 cm, and 2% had > 5 cm. The tumor size was measured as the largest dimension of the microscopic invasive component in pathologic sections. The data on other tumor features including histological grade and lymph node metastasis (TNM) are indicated in Tab. 2. The tumor grade and TNM stage of the cells were determined by the WHO standard [18].

Expression levels of LOC100288637 and RP11-48B3 in BC tissues and different subgroups of the samples regarding the clinicopathological, demographic, and reproductive characteristics

In the next step, we investigated the expression profile of these two lncRNAs in 51 BC tissues and their adjacent normal tissues. The quantitative PCR (qPCR) results showed that LOC100288637 (P = 0.0085) was significantly upregulated in tumor tissues compared to normal samples. Furthermore, RP11-48B3 had a similar significant over-expression pattern in tumor tissues versus normal tissues (P = 0.0002). Fig. 1 represents the results on relative expression levels of both LOC100288637 and RP11-48B3 in tumor tissues compared to normal samples. In the next step, we compared the expression levels of the two lncRNAs in different subgroups of the patients with the various demographic, reproductive, and clinicopathological features of the subjects (Tab. 3 and 4). The findings showed that the lncRNA RP11-48B3.4 is upregulated in pa-

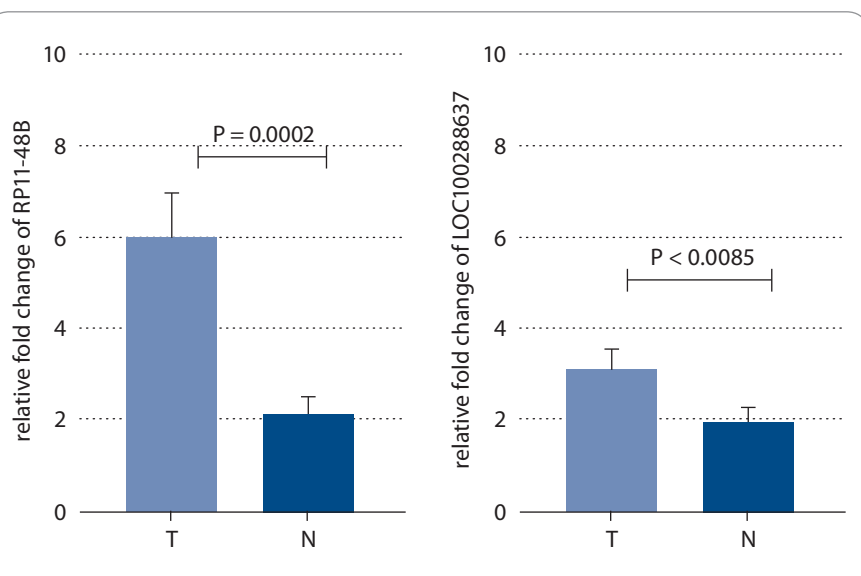


Fig. 1. Expression levels of lncRNAs LOC100288637 and RP11-48B3 in invasive ductal carcinomas and adjacent normal tissues. T and N denote tumor tissue and normal breast samples, respectively.

parisons between groups were made using unpaired Student’s t-test or Mann-Whitney test. One-way ANOVA followed by Bonferroni or Kruskal-Wallis tests were used for multiple comparisons. The correlations were analyzed using Spearman’s rank correlation coefficient.

Results Demographics, reproductive and clinical data of the patients

The average patient age was 45.7 with the range 27–68 years. Fifty-one percent of the subjects had a family history of BC and other cancers while 49 % were negative for this variable. Among the 51 en-

Tab. 3. Quantitative expression data of target lncRNAs in tumor tissues in relation to demographic and reproductive variables.

Clinicopathological characteristics	Subgroups	LncRNA RP11-48B3.4			LncRNA LOC100288637		
		Mean	Std. error	P-value	Mean	Std. error	P-value
age (years)	< 40	6.255	8.430	0.709	2.428	3.129	0.535
	≥ 40	5.850	6.581		3.302	3.908	
family history for cancer	positive	4.946	7.014	0.169	2.804	4.168	0.169
	negative	7.033	7.151		3.296	3.177	
marital status	married	6.336	7.458	0.468	3.196	3.895	0.698
	single	3.9973	4.464		2.235	2.272	
age at first marriage (years)	< 18	4.041	6.103	0.133	3.074	2.958	0.641
	18–24	8.458	8.931		2.543	3.431	
	≥ 24	5.336	4.905		4.931	5.703	
parity	parous	6.915	7.731	0.137	3.1701	3.736	0.694
	nulliparous	3.698	4.713		2.746	3.676	
age at first full term pregnancy (years)	< 25	5.944	7.1748	0.577	2.884	3.106	0.761
	≥ 25	7.201	7.729		4.436	5.599	
abortion history	positive	6.155	5.836	0.709	5.019	5.522	0.161
	negative	3.076	7.653		2.543	2.764	
breastfeeding experience	positive	6.747	7.692	0.213	3.097	3.710	0.883
	negative	3.913	4.814		2.908	3.759	
breastfeeding (months)	0–6	4.562	5.249	0.520	2.551	3.392	0.479
	6–24	6.511	7.155		3.597	4.184	
	≥ 24	7.541	9.714		2.939	3.424	
age at menarche (years)	< 14	9.014	9.597	0.041	3.254	3.490	0.079
	≥ 14	5.971	10.597		2.543	4.209	
menstrual cycles	regular	5.197	6.295	0.223	3.027	3.899	0.437
	irregular	10.116	9.894		3.142	2.418	
menopausal status	pre	4.682	5.997	0.551	4.466	7.786	0.483
	post	6.078	7.219		2.924	3.260	
oral contraceptive pills consumption	positive	6.220	4.416	0.209	4.591	5.728	0.962
	negative	5.908	7.643		2.668	2.977	

tients with age at menarche < 14 years compared to patients with age at menarche ≥ 14 (P = 0.041). The expression of this lncRNA was not significantly different among the different subgroups of the demographic and reproductive variables of the participants. Also, it was not observed any significant data on the difference in expression of the lncRNA LOC100288637 among various levels of the demographic and reproductive characteristics. From the clinicopathological point of view, our analyses indi-

cated that lncRNA RP11-48B3.4 was significantly upregulated in tumors with a lower histological grade (grade 1) compared to tumor samples with higher grades, including grades 2 and 3 (P = 0.047). Regarding LOC100288637, its expression showed a higher level in HER-2 positive tumors than HER-2 negative tumors (P = 0.031). For other different subgroups of the clinical characteristics, any noteworthy results were not found among them in terms of differences in expression of the two studied

lncRNAs (Tab. 4). In another of our statistic evaluations, we determined the correlation of LOC100288637 and RP11-48B3 with clinicopathological features of the BC patients. The Spearman's correlation analysis disclosed that the expression level of RP11-48B3 was negatively correlated with histological grade (r = -282, P = 0.045). The Spearman's analysis did not find any other significant correlation between the expression level of these lncRNAs and the other studied variables (Tab. 5).

Tab. 4. Expression levels of the studied lncRNAs in the tumor samples of the patients regarding to the clinicopathological characteristics.

Clinicopathological characteristics	Subgroups	LncRNA RP11-48B3.4			LncRNA LOC100288637		
		Mean	Std. error	P-value	Mean	Std. error	P-value
tumor size (cm)	< 2 cm	6.966	8.262	0.169	2.654	3.583	0.639
	2–5 cm	5.612	6.549		3.207	3.828	
	> 5 cm	0.788	0.0		4.349	0.0	
estrogen receptor	positive	5.873	7.411	0.200	3.034	3.625	0.787
	negative	6.686	4.301		3.131	4.500	
progesterone receptor	positive	6.622	7.898	0.549	2.925	3.295	0.905
	negative	4.664	5.0666		3.286	4.471	
HER-2	positive	5.550	7.5420	0.579	3.411	3.897	0.031
	negative	6.262	6.870		1.546	2.212	
histological grade	1	9.647	6.698	0.047	4.042	3.633	0.077
	2	5.497	7.985		2.477	3.937	
	3	4.058	4.816		3.260	3.336	
lymph node metastasis	involved	5.323	6.428	0.438	2.388	2.980	0.079
	free	7.116	8.023		4.049	4.434	

Tab. 5. Correlation of lncRNAs LOC100288637 and RP11-48B3.4 expressions with pathological variables.

Variables	LncRNA RP11-48B3.4		LncRNA LOC100288637	
	r	P-value	r	P-value
age (y)	-0.161	0.260	-0.034	0.815
menopausal status	0.084	0.557	0.099	0.489
family history of breast cancer	-0.195	0.171	-0.195	0.171
tumor size (cm)	-0.115	0.422	0.123	0.391
histological grade	-0.282	0.045*	-0.056	0.696
lymph node metastasis	0.127	0.374	0.252	0.184
estrogen receptor	-0.190	0.181	-0.029	0.840
progesterone receptor	0.085	0.554	-0.017	0.906
HER2	-0.078	0.584	-0.043	0.763

* The correlation is significant at the level of 0.05 (two-tailed).

line (P = 0.0013 and P = 0.0003, respectively) (Fig. 2).

Bioinformatic evaluations

Through expression correlation analysis, we found some correlations between RP11-48B3.4 and mRNA expression in TCGA-BRCA genes, with negative correlation for mRNA MR1 (r = -0.409, P = 0) and positive correlations for mRNAs MRPS28 (r = 0.426, P = 0), NSMCE2 (r = 0.444, P = 0), POLR2K (r = 0.436, P = 0), TCEB1 (r = 0.476, P < 10⁻⁴⁷), UQCRB (r = 0.418, P = 0), YWHAZ (r = 0.464, P = 0), ZBTB10 (r = 0.567, P = 0), and ZNF706 (r = 0.471, P = 0) (Fig. 3). Regarding the interaction between the correlated mRNAs and RP11-48B3.4, we found that only zinc finger and BTB domain containing 10 (ZBTB10) were predicted to have interaction with this lncRNA (Fig. 4). It was not any observable interaction between lncRNA LOC100288637 and evaluated mRNAs.

Discussion

Invasive ductal carcinoma (IDC), as the most frequent form of BC in women, has a high clinical burden due to its high invasive properties. Although recent in-

Expression levels of LOC100288637 and RP11-48B3 in MDA-MB-231 and MCF-7 cell lines

For getting more information about involving lncRNAs LOC100288637 and RP11-48B3 in the pathogenesis of IDC, especially metastasis, their expression

levels were compared in human BC cell lines MDA-MB-231 and MCF-7 BC. The quantitative PCR (qPCR) data showed that the two lncRNAs were overexpressed in both MDA-MB-231 and MCF-7 BC cell lines; nevertheless, both lncRNAs showed a higher expression pattern in MDA-MB-231 than MCF7 cell

vestigations have made significant advances in revealing some key molecular mechanisms regarding its pathogenesis, it shows a very heterogeneous and complex etiology with many unknown aspects [19,20]. Thus, it is extremely expedient to clarify the underlying molecular mechanisms through which IDC develops. lncRNA transcripts are emerging as key players in cancer initiation and pathobiology of BC, with both oncogenic and tumor-suppressive roles. In this regard, new experimental studies have revealed some novel molecular mechanisms by which lncRNAs involved in BC malignancy, providing a new avenue of investigation for characterizing the different hallmarks of BC [21].

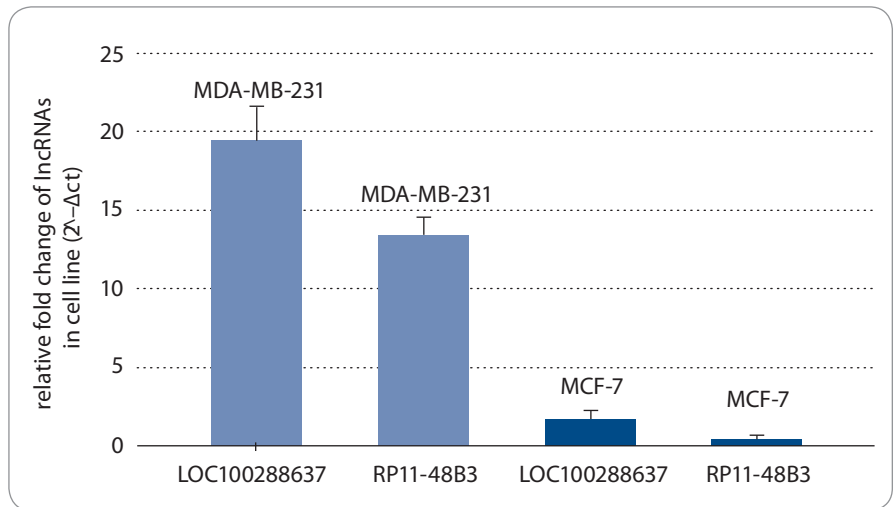


Fig. 2. Relative expression of target lncRNAs in MDA-MB-231 and MCF-7 cell lines compared to normal cell lines.

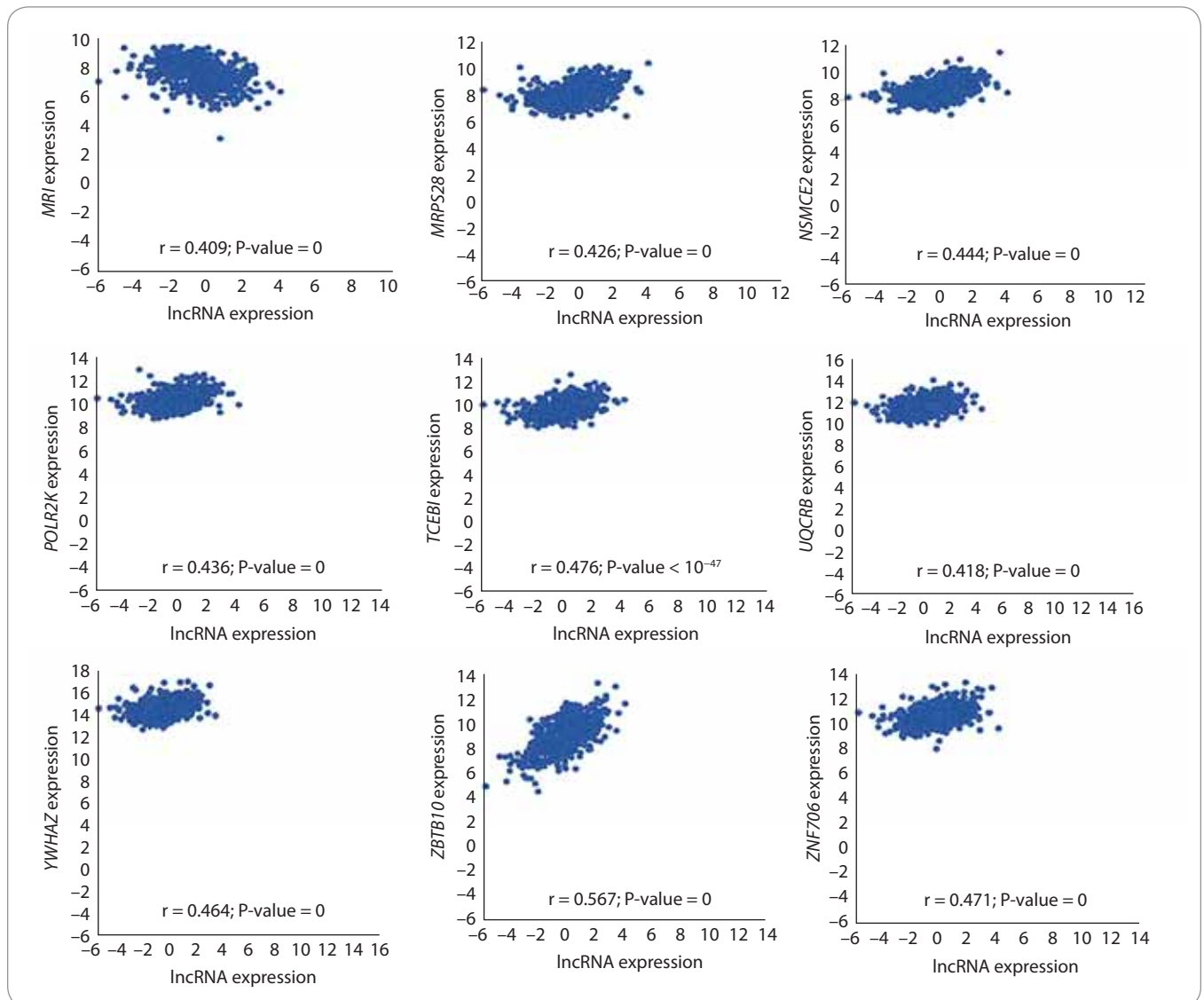


Fig. 3. Correlation analysis between RP11-48B3.4 and mRNAs expression in TCGA-BRCA.

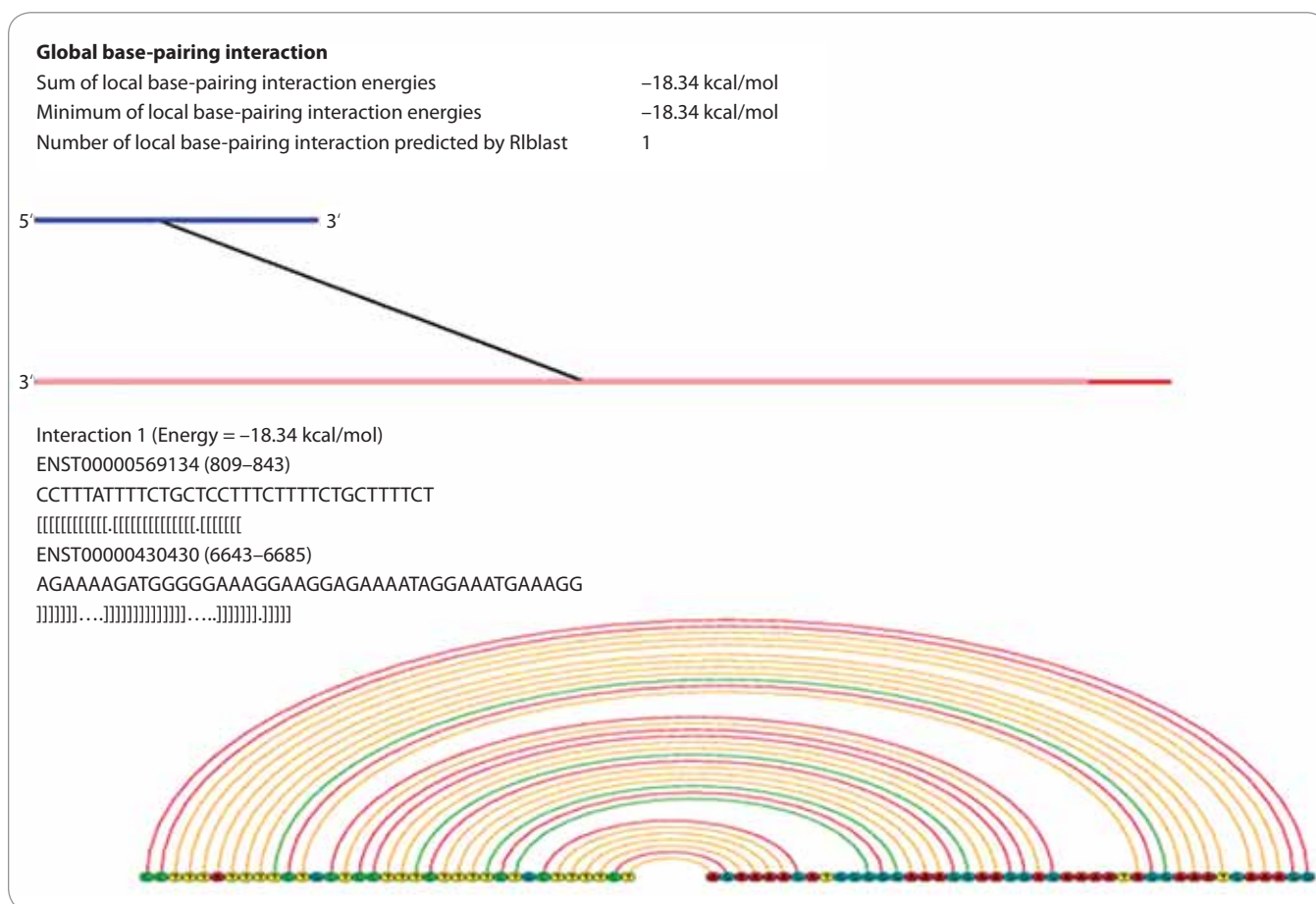


Fig. 4. Prediction of possible interaction between RP11-48B3.3 and ZBTB10.

Moreover, these small noncoding RNAs not only play an important role in BC development, but also have some links with BC risk factors in the breast tissue of healthy women [22,23]. And interestingly, lncRNAs have been shown to exhibit diagnostic and prognostic biomarker properties as well as therapeutic targets for BC [24].

In the current study, we determined the expression levels of two novel ER signaling pathway – targeted lncRNAs LOC100288637 and RP11-48B3 in clinical samples of BC tumors type IDC. To the best of our knowledge, this is the first study to explore the links of expression signatures of these two lncRNAs to IDC type of BC as well as its clinicopathological characteristics. Our results showed a significant overexpression of these two ER-related lncRNAs in IDC tumor tissues compared to normal breast samples. Emerging studies have revealed that dysregulation of ER expression and

its signaling pathway is intensely linked to the development and pathophysiology of the BC. Furthermore, provided evidence from different investigations is available for involving some lncRNAs in regulating the ER signaling and their aberrant expressions play key roles in the development of BC malignancy, especially the progression and endocrine-resistance of ER-positive subtype. The findings of the present study are in agreement with the results from a previous array-based study that revealed dysregulation of LOC100288637 and RP11-48B3.4 through regulating signaling pathways in ER+ BC patients. They indicated that the expression pattern of these two lncRNAs were significantly correlated with endocrine resistance-free survival and distant metastasis-free survival as well as disease-free survival of ER+ BC patients. Of note, the most of samples included in the current study were ER+ that is consistent

with this observation that the majority of the BC tumors are molecularly fallen into ER+ subtype. Therefore, these observations highlight the clinical significance of these lncRNAs in the ER+ BC subtype via regulating the ER signaling pathway.

Furthermore, our study demonstrated a significant overexpression of the lncRNAs LOC100288637 and RP11-48B3.4 in human BC cell lines, including MDA-MB-231 (TNBC for ER and PR expression, as well as HER2 amplification) and MCF-7 (positive for ER, PR expression). However, the results represented a higher expression of both lncRNAs in MDA-MB-231 cells than MCF7 cells. Thus, it could be thought that they might have oncogenic roles in BC tumorigenesis through dysregulating the ER signaling pathway and also give invasiveness and metastatic properties to BC tumor cells.

Notably, our analyses further showed a significantly increased level of LOC100

288637 in HER-2 positive tumors compared to HER-2 negative samples. This finding is consistent with the results of previous work by Fan and colleagues that indicated the elevated expression level of LOC100288637 was strongly correlated with Her2/neu positive status in BC through next-generation sequencing and bioinformatics. Accordingly, we supposed that this lncRNA may play crucial roles in the pathogenesis of IDC via oncogenic functions. However, its exact mechanism needs more investigation by future studies. Furthermore, we observed a higher expression of the RP11-48B3 in lower grade tumors in comparison with the higher-grade tumors which also correlatively indicated by correlation analysis. Although this may be inconsistent with the abovementioned observation that this lncRNA had a higher expression in MDA-MB-231 cell line with high aggressive, invasive, and poorly differentiated properties, such a finding may occur due to our relatively small sample size or unknown complex nature of RP11-48B3 function during BC tumorigenesis which requires more investigation to disclose.

Interestingly, another result of the current study was that the lncRNA RP11-48B3.4 had an elevated expression pattern in BC patients with the age at menarche < 14 years in comparison to patients with the age at menarche ≥ 14 years. It has been reported that lower age at menarche increases the risk of BC through estrogen-related mechanisms [25,26]; however, little is known about its molecular mechanisms behind the risk of BC. Therefore, it can be suggested that a lower age at menarche may increase the risk of IDC partly through affecting the expression level of estrogen-linked lncRNA RP11-48B3.4. Although, confirmation of such assumptions requires conducting more functional studies.

Lastly, the current study also bioinformatically demonstrated some correlations between lncRNA RP11-48B3.4 and expression of several mRNAs in TCGA-BRCA, including negative expression correlation for mRNA MR1 and positive correlations for mRNAs *MRPS28*, *NSMCE2*, *POLR2K*, *TCEB1*, *UQCRB*, *YWHAZ*, *ZBTB10*,

and *ZNF706*. However, only the mRNA ZBTB10 were predicted to have interaction with the lncRNA RP11-48B3.4. Regarding LOC100288637, the results were not detected any evident interaction with given mRNAs. This highlights that the novel lncRNA RP11-48B3.4 may be involved in the pathogenesis of the IDC via interacting with some encoding genes by different mechanisms. There is evidence that lncRNAs play key roles in the development of BC through influencing the expression of other coding and non-coding genes [27]. In this way, one suggested mechanism is competing endogenous RNA (ceRNA) function through which lncRNAs regulate expression of mRNAs via sponging miRNAs in regulatory molecular networks whose roles in cancer development, especially in BC, are emerging with clinical significance [28,29].

Conclusion

The presented study showed the elevated expression levels of LOC100288637 and RP11-48B3 lncRNA in IDC breast tumors as well as BC cell lines have some important significance on their clinical outcome. This suggested them as putative oncogenic markers at the molecular level of IDC. However, it is important to analyze the correlation between their expression as well as progression-free survival time to conclude these lncRNAs as prognostic biomarkers. In our study, it was not possible to do such evaluation, since we used samples from newly diagnosed cancers. These findings can also be useful to candidate these two lncRNAs as targets for BC treatment. Future studies are warranted to analyze the expression of these two lncRNAs in various type of cancers to propose them as candidates of tumor biomarkers in combination with biomarker panels.

Acknowledgment

This study has been supported by the funding from the Shiraz University of Medical Sciences (No.16897). The authors would like to thank the staff members of Faghihi Hospital for their contributions to breast tissue sampling and data collection, and Autoimmune Disease Research Center of Shiraz University of Medical Science, for their help and support and also the participants who took part in this study.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors upon reasonable request.

Author contributions

A.D, Y.M, and S.J contributed to the conception and design of the research. F.F, S.I, M.D.F, and M.R.M performed the experiments. F.F, S.I, H.D., M.D. F, and Y. M interpreted the results of the experiments, analyzed data, and prepared the figures. S.I, M.R.M, and A.D drafted the manuscript. A.D, H.D, S.M.B.T, and S.I. edited and revised the manuscript. M.B.T and Y.M, made study supervision and technical or material support. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Cancer Genom Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012; 490(7418): 61–70. doi: 10.1038/nature11412.
3. Tulinius H, Bjarnason O, Sigvaldason H et al. Tumours in Iceland 10. Malignant tumors of the female breast: a histological classification, laterality, survival, and epidemiological considerations. *APMIS* 1988; 96(3): 229–238. doi: 10.1111/j.1699-0463.1988.tb05296.x.
4. Tan PH and Ellis IO. Myoepithelial and epithelial-myoeplithelial, mesenchymal, and fibroepithelial breast lesions: updates from the WHO classification of tumours of the breast 2012. *J Clin Pathol* 2013; 66(6): 465–470. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201078.
5. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(4): 252–271. doi: 10.3322/caac.21235.
6. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science* 2005; 309(5740): 1559–1563. doi: 10.1126/science.1112014.
7. Du T, Zhang B, Zhang S et al. Decreased expression of long non-coding RNA WT1-AS promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016. 1862(1): 12–19. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.001.
8. Kurokawa R. Long noncoding RNAs: structures and functions. Springer 2015.
9. Iranpour M, Soudyab M, Geranpayeh L et al. Expression analysis of four long noncoding RNAs in breast cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(3): 2933–2940. doi: 10.1007/s13277-015-4135-2.
10. Nie Z-L, Wang Y-S, Mei Y-P et al. Prognostic significance of long noncoding RNA Z38 as a candidate biomarker in breast cancer. *J Clin Lab Anal* 2018; 32(1): e22193. doi: 10.1002/jcla.22193.
11. Calin GA, Liu C-G, Ferracin M et al. Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas. *Cancer Cell* 2007; 12(3): 215–229. doi: 10.1016/j.ccr.2007.07.027.
12. Gupta RA, Shah N, Wang KC et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464(7291): 1071–1076. doi: 10.1038/nature08975.
13. Wu L, Xu Q, Zhang H et al. A new avenue for obtaining insight into the functional characteristics of long noncoding RNAs associated with estrogen receptor signaling. *Sci Rep* 2016; 6: 31716. doi: 10.1038/srep31716.
14. Yang F, Lyu S, Dong S et al. Expression profile analysis of long noncoding RNA in HER-2-enriched subtype breast cancer by next-generation sequencing and

- bioinformatics. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 761–772. doi: 10.2147/OTT.S97664.
15. The Cancer Genome Atlas. [online]. Available from: <https://www.cancer.gov/aboutnci/organization/ccg/research/structuralgenomics/tcga>.
16. The atlas of non-coding RNA in cancer. [online]. Available from: <https://bioinformatics.mdanderson.org/publicsoftware/tanric/>.
17. lncRNASNP2. [online]. Available from: http://bioinfo.life.hust.edu.cn/lncRNASNP#!/lncrna_info?lncrna=NONHSAT127417.2.
18. Reis-Filho J, Ellis I. WHO classification of tumors of the breast. IARC, Lyon 2012: 48–52.
19. Kominsky SL, Argani P, Korz D et al. Loss of the tight junction protein claudin-7 correlates with histological grade in both ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncogene* 2003; 22(13): 2021–2033. doi: 10.1038/sj.onc.1206199.
20. Harris M, Howell A, Chrissohou M et al. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984; 50(1): 23–30. doi: 10.1038/bjc.1984.135.
21. Wang J, Ye C, Xiong H et al. Dysregulation of long non-coding RNA in breast cancer: an overview of mechanism and clinical implication. *Oncotarget* 2017; 8(3): 5508–5522. doi: 10.18632/oncotarget.12537.
22. Mansoori Y, Tabei MB, Askari A et al. Expression levels of breast cancer-related GAS 5 and LSINCT 5 lncRNAs in cancer-free breast tissue: molecular associations with age at menarche and obesity. *Breast J* 2018; 24(6): 876–882. doi: 10.1111/tbj.13067.
23. Mansoori Y, Zendeabad Z, Askari A et al. Breast cancer-linked lncRNA u-Eleanor is upregulated in breast of healthy women with a lack or short duration of breastfeeding. *J Cell Biochem* 2019; 120(6): 9869–9876. doi: 10.1002/jcb.28269.
24. Tian T, Wang M, Lin S et al. The impact of lncRNA dysregulation on clinicopathology and survival of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 12: 359–369. doi: 10.1016/j.omtn.2018.05.018.
25. Burgess S, Thompson DJ, Rees JMB et al. Dissecting causal pathways using Mendelian randomization with summarized genetic data: application to age at menarche and risk of breast cancer. *Genetics* 2017; 207(2): 481–487. doi: 10.1534/genetics.117.300191.
26. Day FR, Thompson DJ, Helgason H et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet* 2017; 49(6): 834–841. doi: 10.1038/ng.3841.
27. Arshi A, Sharifi FS, Ghahfarokhi MK et al. Expression analysis of MALAT1, GAS5, SRA, and NEAT1 lncRNAs in breast cancer tissues from young women and women over 45 years of age. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 12: 751–757. doi: 10.1016/j.omtn.2018.07.014.
28. Abdollahzadeh R, Daraei A, Mansoori Y et al. Competing endogenous RNA (ceRNA) cross talk and language in ceRNA regulatory networks: a new look at hallmarks of breast cancer. *J Cell Physiol* 2019; 234(7): 10080–10100. doi: 10.1002/jcp.27941.
29. Zhong Z, Huang M, Lv M et al. Circular RNA MYLK as a competing endogenous RNA promotes bladder cancer progression through modulating VEGFA/VEGFR2 signaling pathway. *Cancer Lett* 2017; 403: 305–317. doi: 10.1016/j.canlet.2017.06.027.

Kabozantinib v léčbě metastatického karcinomu ledviny – finální analýza dat ze čtyř onkologických center v České republice

Cabozantinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma – final data analysis from four oncology centers in the Czech Republic

Richter I.¹⁻³, Poprach A.⁴, Zemánková A.⁵, Büchler T.², Bartoš J.¹, Šámal V.⁶, Študentová H.⁵, Rozsypalová A.², Dvořák J.², Brom O.⁷, Melichar B.⁵

¹ Onkologické oddělení, KN Liberec, a.s.,

² Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

³ Fakulta zdravotnických studií, TU Liberec

⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOU Brno

⁵ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁶ Urologické oddělení, KN Liberec, a.s.

⁷ ACREA Česká republika

Souhrn

Východiska: K aktuálním standardům léčby pacientů s metastatickým karcinomem ledviny (metastatic renal cell carcinoma – mRCC) patří tyrozinkinázové inhibitory (TKI), které inhibují angiogenezi. Kabozantinib je multi-TKI používaný v léčbě první a druhé linie mRCC. **Cíl:** Cílem studie byla finální analýza léčebných výsledků u pacientů s mRCC léčených kabozantinibem po předchozí cílené léčbě. **Pacienti a metody:** Celkem 54 pacientů ze čtyř onkologických center v ČR s mRCC bylo retrospektivně hodnoceno při mediánu sledování 18,5 měsíce. Kabozantinib byl podáván v úvodní dávce 60 mg/den, u části pacientů byla zahájena léčba dávkou 40 mg/den. Léčba probíhala do progresu. Přežití bez známek progresu (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) byly hodnoceny podle Kaplan-Meierovy analýzy. Provedli jsme regresní analýzu vlivu vybraných faktorů na léčebné výsledky (PFS, OS). Všechny statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. **Výsledky:** Medián PFS u všech pacientů byl 9,3 měsíce (95% CI 7,2–11,4). Medián OS u všech pacientů byl 21,9 měsíce (95% CI 15,5–28,4). Medián PFS u pacientů s kostními metastázami nebyl statisticky významně odlišný od pacientů bez kostních metastáz (9,3 vs. 8,7 měsíce; $p = 0,53$). Medián OS byl významně kratší u pacientů s kostním metastatickým procesem ve srovnání s pacienty bez kostních metastáz (17,7 vs. 26,8 měsíce; $p = 0,021$). Celková léčebná odpověď byla zjištěna u 40,7 % pacientů, včetně jedné kompletní remise. Regresní analýza demonstrovala významný vliv na OS u pacientů léčených další linií léčby ($p = 0,001$), u pacientů s délkou trvání první linie léčby ≥ 6 měsíců ($p = 0,019$) a ≥ 12 měsíců ($p = 0,003$) a u pacientů bez kostních metastáz ($p = 0,021$). **Závěr:** Naše finální analýza potvrdila účinnost kabozantinibu u pacientů s mRCC po předchozí cílené léčbě.

Klíčová slova

karcinom ledviny – metastázy – cílená léčba – kabozantinib – léčebné výsledky

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Igor Richter, Ph.D.
Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 8. 2021
Přijato/Accepted: 6. 9. 2021

doi: 10.48095/ccko2021392

Summary

Background: Current standard treatments for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) involve tyrosine kinase inhibitors (TKI) that inhibit angiogenesis. Cabozantinib is a multi TKI used for the treatment of mRCC in the first- and second-line setting. **Purpose:** The aim of this study was the final analysis of treatment outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with cabozantinib after previous targeted therapy. **Patients and methods:** A total of 54 patients with mRCC from four oncology centers in the Czech Republic were evaluated retrospectively; the median follow-up was 18.5 months. Cabozantinib was administered in a dose of 60 mg/day, a subset of patients received an initial dose of 40 mg/day. The treatment was administered until the progression. The Kaplan-Meier analysis was used to calculate progression free survival (PFS) and overall survival (OS). We performed a multivariate analysis of risk factors for treatment outcomes (PFS, OS) by regression analysis. All statistics were evaluated at the significance level $\alpha = 0.05$. **Results:** The median PFS in all patients was 9.3 months (95% CI 7.2 – 11.4). The median OS in all patients was 21.9 months (95% CI 15.5 – 28.4). The median PFS in patients with bone metastases was not statistically significantly different compared with patients without bone metastases (9.3 vs 8.7 months, $P = 0.53$). The median OS in patients with bone metastases was statistically significantly shorter compared with patients without bone metastases (17.7 vs 26.8 months, $P = 0.021$). A treatment response was observed in 40.7 % of cases, including one complete remission. The regression analysis demonstrated a significant effect on OS in patients with the presence of subsequent treatment ($P = 0.001$), patients with treatment duration of first line therapy ≥ 6 months ($P = 0.019$) and ≥ 12 months ($P = 0.003$) and in patients without bone metastases ($P = 0.021$). **Conclusion:** Our final analysis of patients with mRCC treated with cabozantinib after previous targeted therapy confirmed its effectiveness.

Key words

renal carcinoma – metastases – targeted treatment – cabozantinib – treatment results

Úvod

Incidence karcinomu ledviny (renal cell carcinoma – RCC) v ČR patří dlouhodobě mezi nejvyšší na světě. V roce 2018 byla incidence tohoto onemoc-

nění v ČR 29,3/100 000 obyvatel a mortalita 9,68/100 000 obyvatel. Nejvyšší incidence je regionálně zaznamenána v Plzeňském kraji [1]. V léčbě metastatického RCC (mRCC) lze individuálně

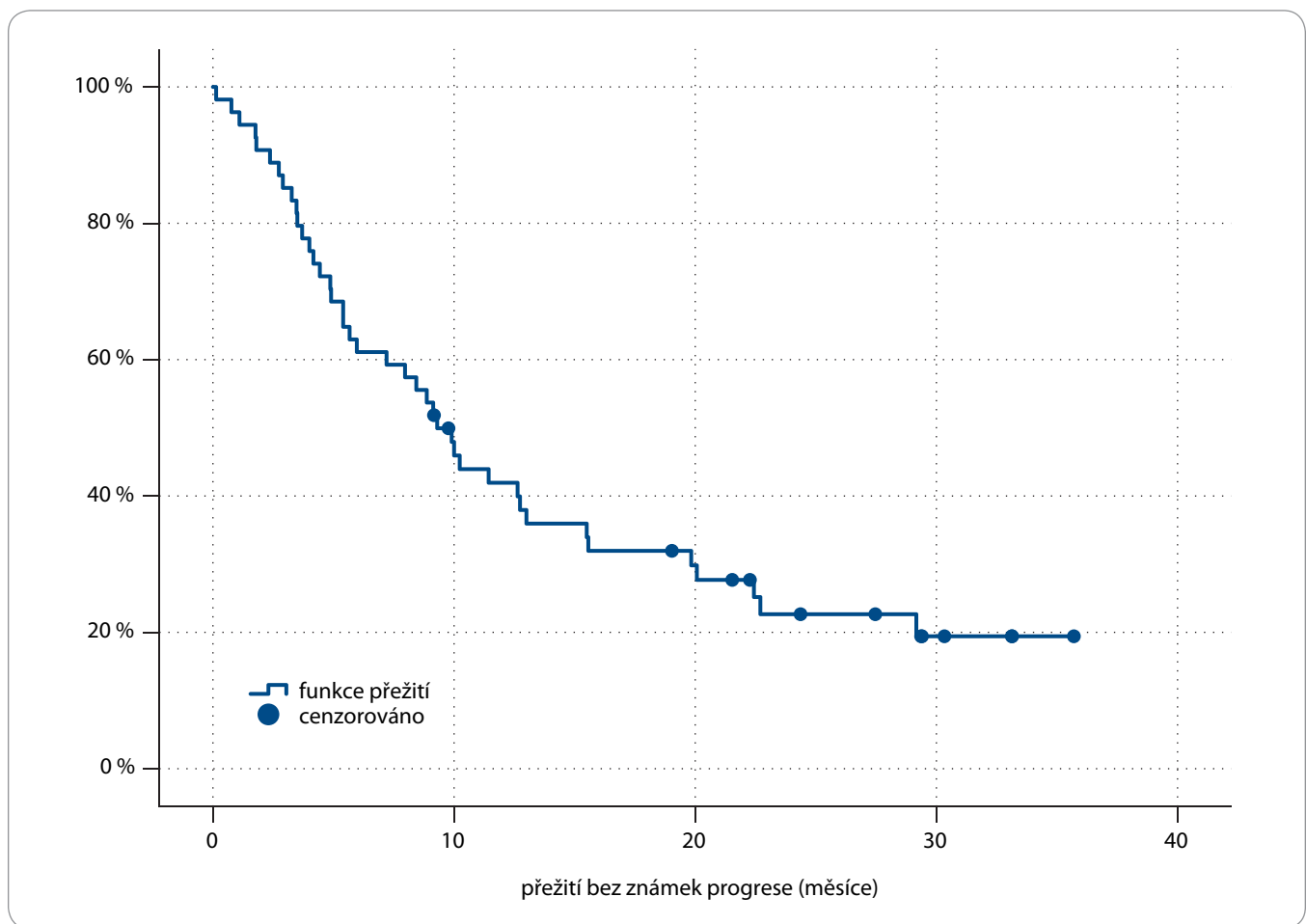
zvážit i metody lokální léčby, nicméně dominantní postavení má systémová onkologická léčba [2,3]. Přibližně 70 % zhoubných nádorů ledvin představuje světlobuněčný karcinom, který je spojen s poruchou funkce genu von Hippel-Lindau (VHL). Tato dysfunkce je spojena s akumulací hypoxií indukovaného faktoru (HIF), v důsledku čehož dochází k analogickým metabolickým jevům jako při hypoxii. Výsledkem je indukce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) s následnou stimulací angiogeneze [4]. Většina představitelů cílené terapie mRCC je proto zaměřena na inhibici receptorů pro VEGF (VEGFR) [5–11].

Léčba první linie mRCC byla v ČR v posledních letech doménou dvou tyrosinkinázových inhibitorů (TKI): sunitinibu a pazopanibu [12,13]. Po progresi byli pacienti léčeni TKI VEGFR nebo mTOR inhibitorem everolimem. Novější možnost léčby mRCC představuje imunoterapie založená zejména na inhibici interakce proteinu programované buněčné smrti (programmed cell death protein 1 – PD-1) / ligandu pro PD-L1 (PD-L1), kterou řadíme mezi kontrolní body imunitní reakce. Imunoterapie je na podkladě klinických studií indikována u pacientů první a druhé linie mRCC ať v kombinaci, či v monoterapii [14–18].

Jiný představitel moderní léčby mRCC je kabozantinib, perorální TKI, který in-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů.

Charakteristika souboru pacientů	n (%)	Charakteristika souboru pacientů	n (%)
věk		počet metastatických lokalit	
medián (roky)	65,5	1	12 (22,2)
rozmezí (roky)	41–79	2	16 (29,6)
pohlaví		3	19 (35,2)
muž	44 (81,5)	4 a více	7 (13)
žena	10 (18,5)	celkový performance status dle ECOG	
provedení nefrektomie	41 (75,9)	0	24 (44,4)
primárně lokalizované onemocnění	33 (61,1)	1	30 (55,6)
lokalizace metastáz		linie kabozantinibu	
plicní	44 (81,5)	1	0
postižení lymfatických uzlin	34 (63)	2	50 (92,6)
kostní metastázy	22 (40,7)	3	2 (3,7)
jaterní metastázy	7 (13)	4	2 (3,7)
jiné lokality	23 (43)	předchozí použitá léčba	
		sunitinib	27 (50)
		pazopanib	23 (43)
		jiné	8 (7)



Graf 1. Přežití bez známek progresu u všech pacientů.

hibuje nejen VEGFR, ale i receptory dalších kináz jako MET, AXL, RET, KIT a FLT3 [19,20]. Preklinické práce prokázaly, že rezistence proti TKI VEGFR je spojena u karcinomu ledviny se zvýšením exprese genů MET a AXL. To je následně asociováno s agresivnějším průběhem onemocnění a zhoršením prognózy pacientů [21]. Blokáda receptorů MET a AXL by mohla tuto rezistenci překonat. Kabozantinib se stal významnou součástí léčby druhé linie mRCC na podkladě výsledků prospektivní klinické studie 3. fáze METEOR. Studie prokázala superioritu kabozantinibu nad everolimem u pacientů, kteří byli v předchozí linii léčeni TKI VEGFR [22]. V ČR jsme začali kabozantinib používat v klinické praxi od roku 2018. V roce 2020 byla publikována analýza čtyř onkologických center v ČR u pacientů, kteří byli dříve léčeni TKI VEGFR. Při mediánu sledování 10,6 měsíce prokázal kabozantinib dob-

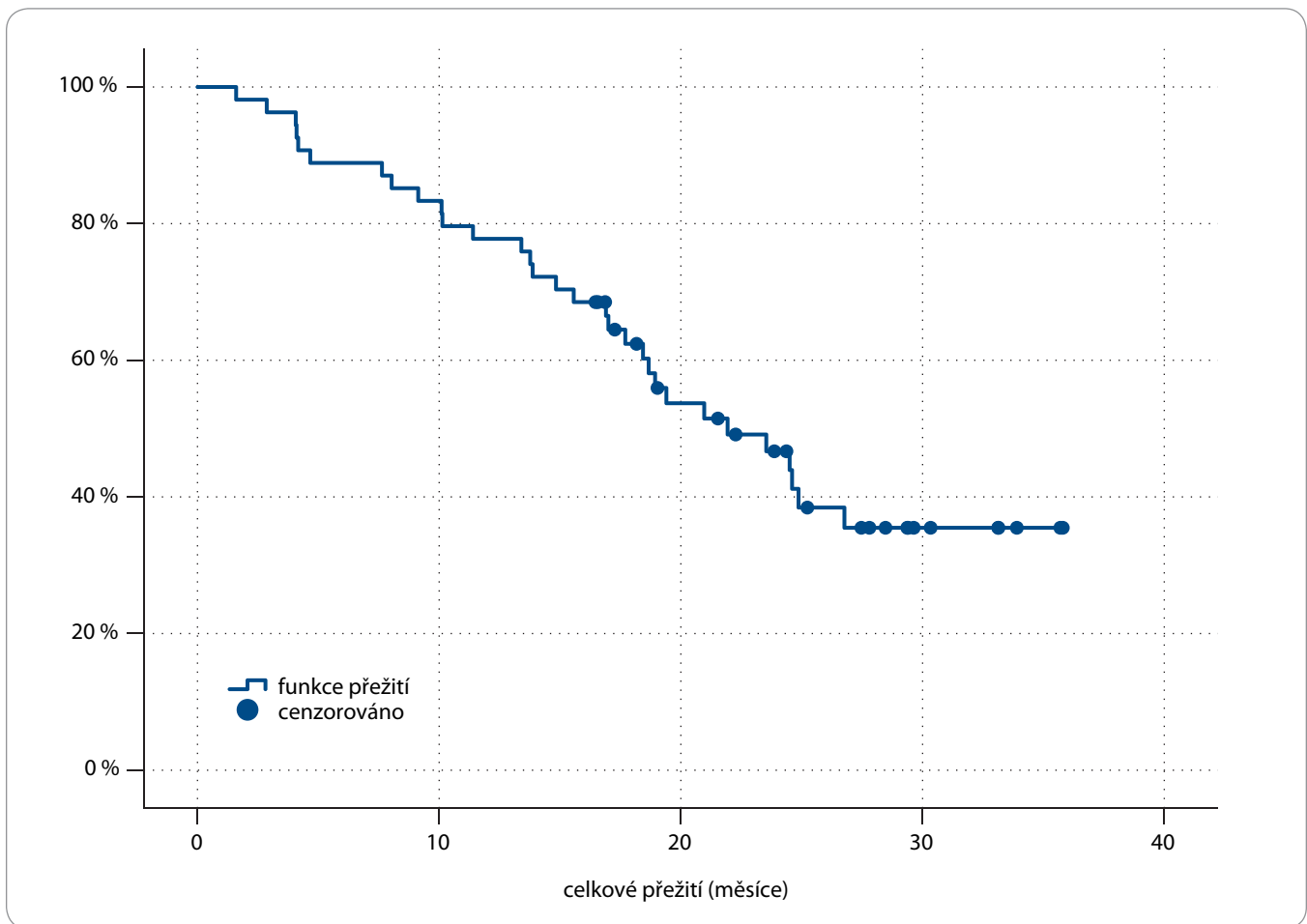
rou účinnost a přijatelnou toxicitu [23]. Analýza prokázala významné postavení kabozantinibu v léčbě druhé linie mRCC v ČR.

Cílem předkládané práce je další retrospektivní zhodnocení léčebných výsledků v souboru výše uvedené studie, nyní při mediánu sledování 18,5 měsíce.

Soubor pacientů a metody Charakteristika pacientů

Hodnoceni byli všichni nemocní, kteří zahájili terapii kabozantinibem od května 2018 (po schválení úhrady regulátorem) do prosince 2019. Pacienti byli léčeni ve čtyřech onkologických centrech v ČR (Krajská nemocnice Liberec, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice Olomouc, Masarykův onkologický ústav v Brně). Celkem bylo retrospektivně hodnoceno 54 pacientů (44 mužů a 10 žen). Průměrný věk pacientů byl 59,5 let (vě-

kové rozmezí 49–71 let). Medián věku představoval 65,5 let. U 41 pacientů byla provedena nefrektomie. Celkem 24 nemocných mělo již v době diagnózy přítomno metastatické onemocnění, u dalších došlo k rozvoji metastáz v rozmezí 4 měsíců až 18 let od stanovení diagnózy lokalizovaného onemocnění. Nejčastějším místem metastatického postižení byly plíce (44 pacientů) a lymfatické uzliny (34 pacientů). Kostní metastázy byly před zahájením terapie kabozantinibem zjištěny u 22 pacientů. Z hlediska počtu metastatických lokalit se jednalo převážně o postižení dvou a více lokalit. Všichni pacienti byli před zahájením léčby kabozantinibem v celkovém výkonnostním stavu 0 nebo 1 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Kabozantinib byl nejčastěji indikován ve druhé linii léčby u 50 nemocných, 4 pacienti byli léčeni ve třetí a vyšší linii. Nejčastějším typem předchozí



Graf 2. Celkové přežití u všech pacientů.

léčby byl sunitinib nebo pazopanib. Přehled charakteristik pacientů je uveden v tab. 1.

Terapie

Kabozantinib byl podáván perorálně v jedné denní dávce. Pacienti byli poučeni o nutnosti užívat kabozantinib nalačno. Úvodní dávka kabozantinibu byla 60 mg/den u 47 pacientů, 7 nemocných zahájilo léčbu dávkou 40 mg/den. Kabozantinib byl podáván denně, standardní kontroly pacientů probíhaly cyklicky à 28 dnů. Léčba kabozantinibem trvala do progresse onemocnění (viz definice níže). Po ukončení terapie kabozantinibem byla část pacientů dále léčena další léčbou dle výběru ošetřujícího lékaře. Účinnost terapie jsme hodnotili pomocí CT vyšetření. Interval vyšetření byl v rozmezí 12–16 týdnů. Nežádoucí účinky léčby byly prezentovány v předchozí analýze, k jiným závaž-

ným projevům od minulého hodnocení nedošlo [23].

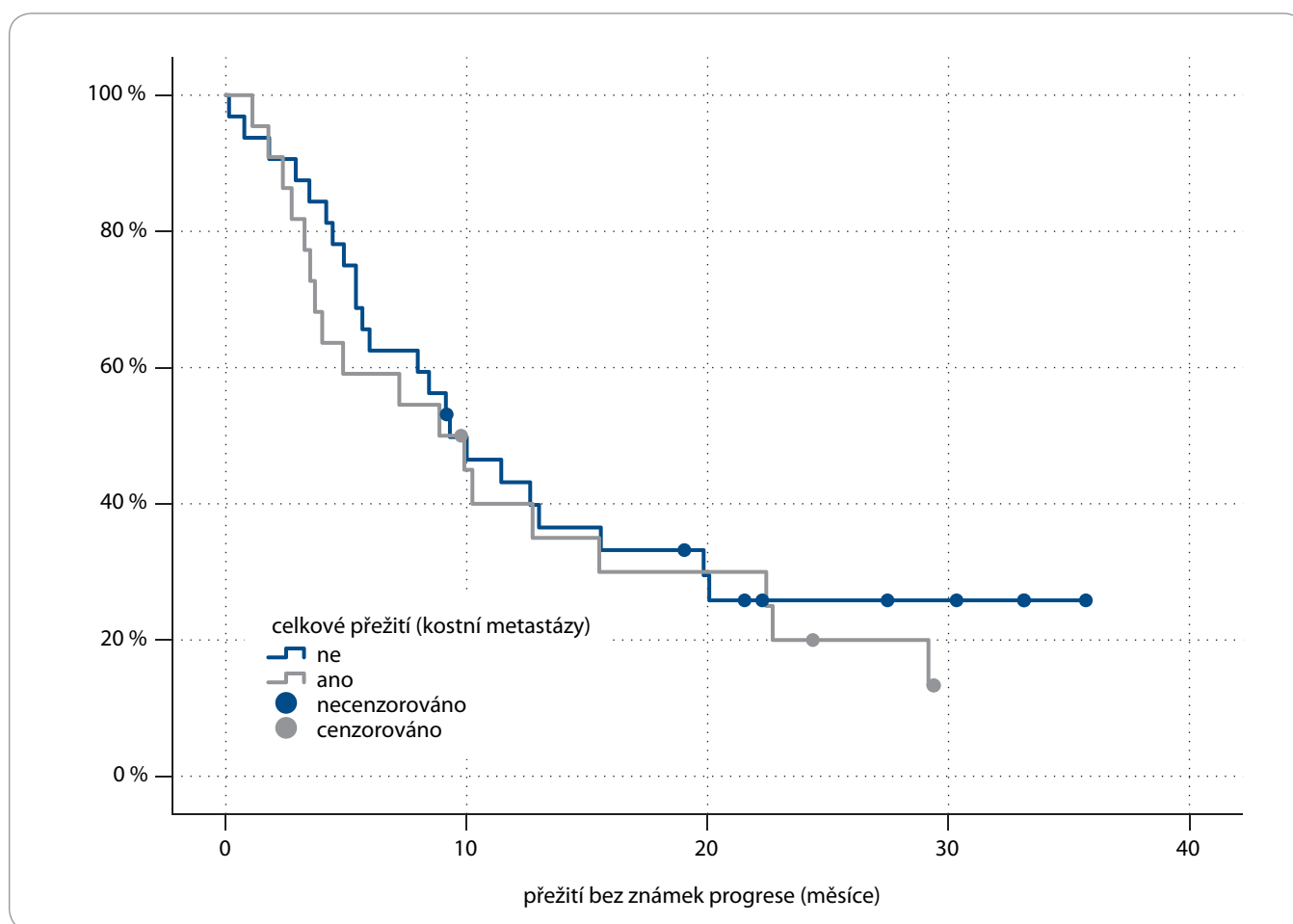
Statistická analýza

V rámci statistické analýzy jsme použili metody deskriptivní statistiky. Progrese onemocnění byla událost definovaná progresí na zobrazovacím CT vyšetření, klinickou progresí či ukončením terapie z důvodu toxicity léčby. Definovali jsme přežití bez známek progresse (progression free survival – PFS) jako dobu od zahájení terapie kabozantinibem k datu progresse onemocnění nebo k datu poslední kontroly u pacientů bez progresse (cenzorovaná data). Celkové přežití (overall survival – OS) jsme definovali jako dobu od zahájení terapie kabozantinibem k datu úmrtí z jakékoli příčiny nebo k datu poslední kontroly u žijících pacientů (cenzorovaná data). K výpočtu PFS a OS jsme použili Kaplan-Meirovou analýzu. K hodno-

cení rozdílu v PFS a OS u nemocných na podkladě přítomnosti kostních metastáz jsme použili log-rank test. K hodnocení vybraných rizikových faktorů na léčebné výsledky (PFS, OS) jsme použili regresní analýzu. Poměr rizik (hazard ratio – HR) byl vypočítán v 95% intervalu spolehlivosti (confidence interval – CI). Hodnoty < 1 představují redukcí rizika (prognosticky příznivý vliv), hodnoty > 1 představují prognosticky nepříznivý faktor. Všechny statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti alfa = 0,05.

Výsledky

K datu hodnocení (30. 4. 2021) byl medián sledování pacientů 18,5 měsíce. Celkem 41 pacientů ukončilo terapii kabozantinibem, 13 pacientů je kabozantinibem dále léčeno. Medián PFS u všech pacientů léčených kabozantinibem činil 9,3 měsíce (95% CI 7,2–11,4) (graf 1). Po



Graf 3. Přežití bez známek progresu u pacientů s kostními metastázami a u pacientů bez kostních metastáz.

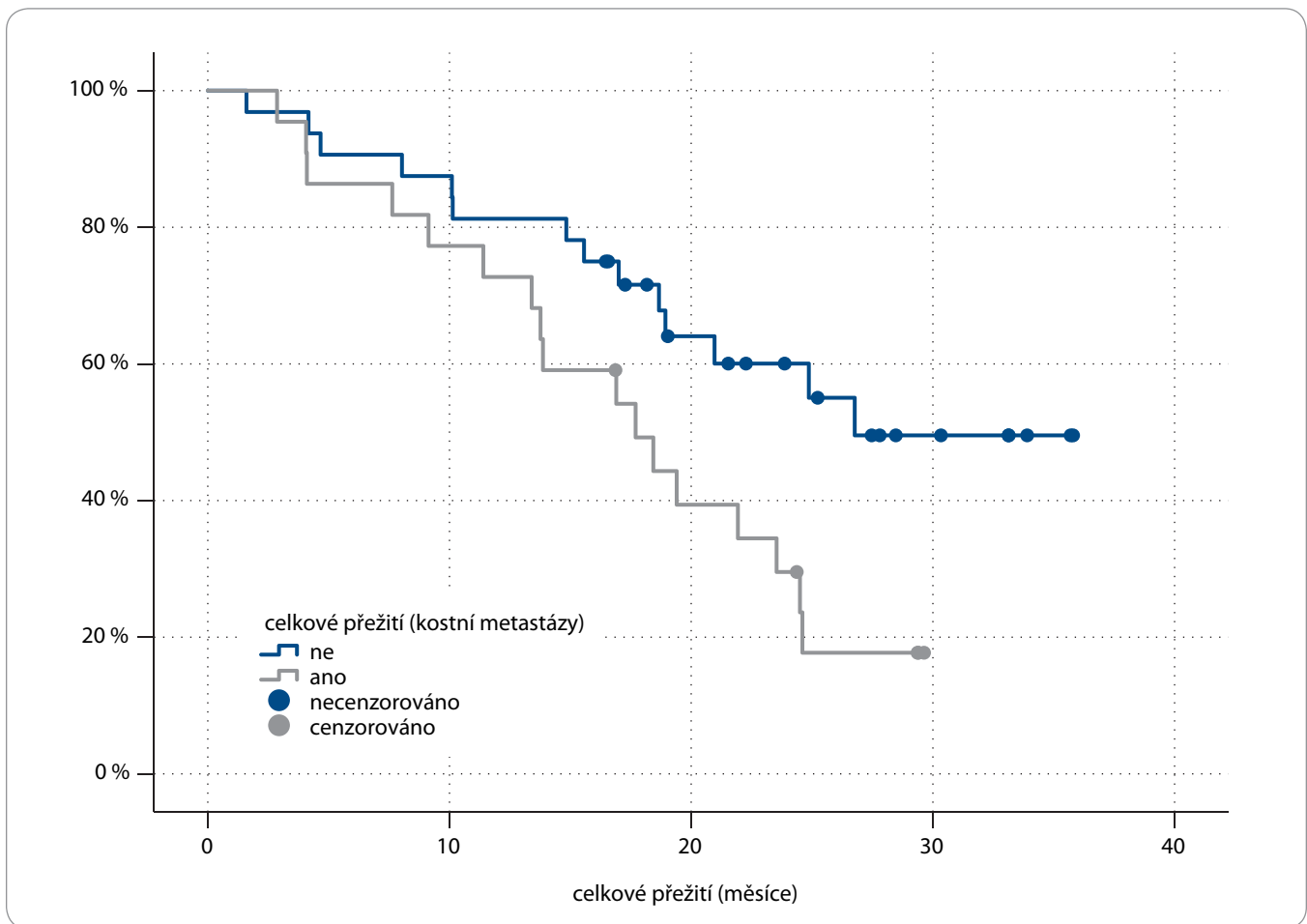
ukončení léčby kabozantinibem bylo celkem 15 pacientů léčeno další linií léčby, z toho ve 14 případech byl indikován nivolumab. K datu hodnocení celkem zemřelo 31 pacientů, aktuálně žije 23 nemocných. Medián OS u všech pacientů léčených kabozantinibem činil 21,9 měsíce (95% CI 15,5–28,4) (graf 2). U pacientů s kostními metastázami činil medián PFS 9,3 (95% CI 5,3–13,3) měsíce, u pacientů bez kostního metastatického procesu představoval medián PFS 8,7 (95% CI 1,4–16,3) měsíce. Podle log-rank testu nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ($p = 0,530$) (graf 3). U pacientů s kostními metastázami činil medián OS 17,7 (95% CI 11,2–24,2) měsíce, u pacientů bez kostního metastatického procesu představoval medián OS 26,8 (95% CI 12,7–35,2) měsíce. Podle log-rank testu byl pozorován statisticky významný rozdíl ($p = 0,021$) (graf 4). Klinická kompletní remise byla dosažena

u jednoho pacienta (1,8 %), dosažení parciální odpovědi jsme zaznamenali u 21 pacientů (38,9 %). Celková léčebná odpověď činila 40,7 %. Stabilizace onemocnění byla prokázána u 17 pacientů (31,5 %), primární progresse onemocnění byla zjištěna u 15 nemocných (27,8 %). Kontrola nemoci byla celkem u 72,2 % pacientů (tab. 2). Regresní analýza hodnotící vliv vybraných faktorů na PFS neprokázala u žádného faktoru významný statistický vliv (tab. 3). Při hodnocení vlivu vybraných faktorů na OS jsme pozorovali statisticky významné prodloužení OS ve skupině pacientů, kteří byli léčeni TKI první linií, před podáním kabozantinibu déle než 6 měsíců ($p = 0,019$) a než 12 měsíců ($p = 0,003$), dále u pacientů, kteří byli léčeni po terapii kabozantinibem další linií (u 93 % pacientů byl indikován nivolumab; $p = 0,001$), a také ve skupině pacientů bez kostních metastáz ($p = 0,021$) (tab. 4).

Diskuze

Naše druhá analýza navazuje na první prezentované výsledky [23]. Při mediánu sledování 18,5 měsíce došlo k dalšímu dozrání statistických dat. Na rozdíl od první analýzy byl již medián OS dosažen, došlo i k zúžení intervalů spolehlivosti v dalších analýzách. Léčba kabozantinibem patří v ČR mezi nové léčebné přístupy, v praxi je léčba používána od roku 2018 na podkladě indikačního omezení úhradové vyhlášky. Zhodnocení vlastních léčebných výsledků prvních léčebných pacientů je proto důležitou zkušeností, kterou lze následně využít i při indikaci k léčbě a jejímu hodnocení u dalších nemocných.

U našich pacientů jsme prokázali medián PFS 9,3 měsíce, identický jako v první analýze. Tato hodnota je delší než data pocházející z klinické studie METEOR, kde byl medián PFS 7,4 měsíce [22]. Příčinou delšího mediánu PFS



Graf. 4. Celkové přežití u pacientů s kostními metastázami a u pacientů bez kostních metastáz.

Tab. 2. Přehled dosažené léčebné odpovědi při léčbě kabozantinibem.

Léčebná odpověď	n (%)
kompletní remise	1 (1,8)
parciální remise	21 (38,9)
stabilizace onemocnění	17 (31,5)
progrese onemocnění	15 (27,8)

v našem souboru může být širší interval mezi jednotlivými CT vyšetřeními (v našem souboru byl medián necelých 16 týdnů). Dalším důvodem mohly být i odlišnosti v hodnocení CT vyšetření, zvláště v případě neměřitelných lézí. Například při regresi většího počtu neměřitelných ložisek a objevení jednoho nového ložiska v daném orgánu (např. plíce) pacienti po konzultaci na RTG vizitě i korelaci s klinickým benefitem

často pokračovali v léčbě kabozantinibem. V případě přísných studijních protokolů by byla léčba u těchto pacientů na podkladě RECIST 1.1 kritérií ukončena. Vliv mohla mít i více individualizovaná úprava dávky podávané léčby z důvodu toxicity (7 pacientů zahájilo léčbu v dávce 40 mg). Medián OS v naší analýze byl téměř identický s mediánem OS ve studii METEOR (21,9 vs. 21,4 měsíce). Naše výsledky potvrdily účinnost léčby kabozantinibem v parametru OS. Delší medián PFS než studie METEOR prokázala i jiná retrospektivní analýza čtyř polských center u pacientů léčených kabozantinibem ve druhé a vyšší linii. Až polovina z nich měla přítomné kostní metastázy. Medián PFS byl 12,5 měsíce [24]. Další retrospektivní analýzu prezentovali italská autoři u 96 pacientů z 24 center. Medián PFS činil 8,0 měsíců, což je hodnota nižší než v našem souboru. Důvodem může být skuteč-

nost, že téměř jedna třetina nemocných byla v horším výkonnostním stavu a zahájila léčbu v redukované dávce. Navíc bylo ve druhé linii léčeno pouze 29 % pacientů, až 52 % nemocných bylo kabozantinibem léčeno ve čtvrté a vyšší linii [25].

Kostní metastázy představují prognosticky nepříznivou lokalizaci metastatického postižení karcinomu ledviny [26,27]. Kabozantinib v preklinických studiích na buňkách karcinomu prostaty prokázal vliv na kostní remodelaci s bifázickým vlivem na osteoblasty a s inhibicí osteoklastů [28]. Analýza dat ze studie METEOR prokázala výraznější vliv kabozantinibu u pacientů s kostními metastázami léčených kabozantinibem ve srovnání s everolimem. Medián PFS byl významně prodloužen (7,4 vs. 2,7 měsíce; HR 0,33; 95% CI 0,21–0,51), podobně i medián OS (20,1 vs. 12,1 měsíce; HR 0,54; 95% CI 0,34–0,84). Léčebná odpověď u pacientů

léčených kabozantinibem byla 17 %, u pacientů everolimem 0 %. Celkem se jednalo o 23 % všech pacientů léčených kabozantinibem [29]. Náš soubor měl až 40,7 % pacientů s kostními metastázami. Vyšší procento souvisí s faktem, že po selhání první linie léčby jsme v případě výskytu kostního metastatického procesu zvažovali podání kabozantinibu před jinými možnostmi léčby. V našem souboru jsme prokázali podobný medián PFS u pacientů s kostním metastatickým procesem ve srovnání s pacienty bez přítomnosti kostního postižení. Na rozdíl od primární analýzy, kde byl rozdíl v mediánech PFS 3,6 měsíce (i když bez statistické významnosti), došlo k přiblížení hodnot obou mediánů PFS. Naše výsledky i nadále potvrzují účinnost kabozantinibu u pacientů s kostním metastatickým procesem. Ve studii jsme ale prokázali kratší OS u pacientů s kostním metastatickým procesem ve srovnání bez metastatického postižení skeletu. Data naznačují, že po progresi a následném ukončení léčby kabozantinibem došlo ke zhoršení přežití u pacientů s kostním metastatickým procesem. Opět byla prokázána skutečnost nepříznivé prognózy této skupiny pacientů. Dalším důkazem, že kostní metastázy představují horší prognostický faktor u karcinomu ledviny, je analýza klinické studie fáze II CABOSUN. Studie ale současně prokázala význam léčby kabozantinibem u této skupiny nemocných. Studie hodnotila pacienty ve střední a horší prognostické skupině, dosud ale bez cílené léčby mRCC. Ve studii prokázal kabozantinib prodloužení mediánu PFS ve srovnání se sunitinibem [30]. Ve skupinové analýze podobně z léčby kabozantinibem profitovali více pacienti s kostním metastatickým procesem, kdy kabozantinib prokázal prodloužení mediánu PFS (5,5 vs. 3,3 měsíce; HR 0,51; 95% CI 0,16–0,63) [31]. I na podkladě těchto dat by měl být kabozantinib zvažován u pacientů s kostním metastatickým procesem.

V regresní analýze jsme neprokázali žádný signifikantní vliv faktorů na PFS, podobně jako v úvodní analýze. Při hodnocení vlivu faktorů na OS jsme prokázali jako významný vliv indikaci další linie léčby, v našem případě se jednalo

Tab. 3. Regresní analýza hodnotící vliv vybraných faktorů na přežití bez známek progresu.

Faktory	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota
věk (< 65 vs ≥ 65 let)	0,899 (0,471–1,718)	0,748
pohlaví (žena vs. muž)	0,531 (0,221–1,280)	0,153
nefrektomie (ano vs. ne)	0,665 (0,329–1,345)	0,253
primárně lokalizované onemocnění (ano vs. ne)	0,774 (0,411–1,458)	0,426
plicní metastázy (ano vs. ne)	0,986 (0,455–2,138)	0,971
metastázy v lymfatických uzlinách (ano vs. ne)	0,972 (0,512–1,846)	0,93
kostní metastázy (ano vs. ne)	0,820 (0,442–1,524)	0,53
předchozí TKI (pazopanib vs. sunitinib)	1,270 (0,652–2,473)	0,755
performance skóre (0 vs. 1)	0,905 (0,486–1,689)	0,481
délka léčby 1. linie (< 12 vs. ≥ 12 měsíců)	0,604 (0,302–1,208)	0,15
délka léčba 1. linie (< 6 vs. ≥ 6 měsíců)	0,719 (0,363–1,423)	0,341

TKI – inhibitor tyrozinkinázy

Tab. 4. Regresní analýza hodnotící vliv vybraných faktorů na přežití bez známek progresu.

Faktory	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota
věk (< 65 vs ≥ 65 let)	0,862 (0,405–1,833)	0,699
pohlaví (žena vs. muž)	0,556 (0,334–1,280)	0,67
nefrektomie (ano vs. ne)	0,664 (0,294–1,499)	0,321
primárně lokalizované onemocnění (ano vs. ne)	0,702 (0,342–1,439)	0,332
plicní metastázy (ano vs. ne)	0,859 (0,352–2,095)	0,738
metastázy v lymfatických uzlinách (ano vs. ne)	1,000 (0,478–2,090)	0,999
kostní metastázy (ano vs. ne)	2,259 (1,108–4,604)	0,021
předchozí TKI (pazopanib vs. sunitinib)	1,539 (0,690–3,432)	0,258
performance skóre (0 vs. 1)	0,493 (0,227–1,072)	0,068
délka léčby 1. linie (< 12 vs. ≥ 12 měsíců)	0,252 (0,093–0,680)	0,003
délka léčba 1. linie (< 6 vs. ≥ 6 měsíců)	0,381 (0,172–0,842)	0,019
další terapie (ano vs. ne)	0,305 (0,142–0,655)	0,001

TKI – inhibitor tyrozinkinázy

o nivolumab v 93 % případů. Na rozdíl od primární analýzy jsme identifikovali i další významné faktory s vlivem na prodloužení OS. Jednalo se o pacienty v lepším výkonnostním stavu, tj. o pacienty, kteří byli léčeni v první linii ≥ 6 měsíců,

a podobně i o skupinu pacientů léčených před kabozantinibem 12 a více měsíců. Horší OS u pacientů s kostním metastatickým procesem bylo již zmíněno. Důležitou skutečností pro rozhodování o léčbě druhé linie mRCC je, že před-

chozí typ léčby první linie (pazopanib nebo sunitinib) neprokázal následně vliv na PFS či OS.

V klinické praxi se při indikaci léčby do druhé linie po předchozí terapii pazopanibem či sunitinibem rozhodujeme nejčastěji mezi kabozantinibem a nivolumabem. Ten podobně jako kabozantinib prokázal zlepšení celkového přežití a vyšší procento léčebné odpovědi ve srovnání s everolimem u pacientů dříve léčených TKI [14]. Medián PFS ale nebyl významně prodloužen v souvislosti se specifickým účinkem imunoterapie. Přímé srovnání účinnosti mezi kabozantinibem a nivolumabem není k dispozici. Při indikaci léčby druhé linie jsme limitováni i indikačním omezením úhrady, kdy nivolumab na rozdíl od kabozantinibu lze podat následně i ve třetí linii. Proto u pacientů v lepším výkonnostním stavu, kde lze předpokládat i použití následné linie, je vhodné zvážit podání kabozantinibu. Regresní analýza našeho souboru prokázala významný vliv na OS u pacientů léčených sekvencí kabozantinib – nivolumab. V případě léčby kabozantinibem lze dále očekávat i rychlejší dosažení léčebné odpovědi [22]. V praxi proto zvažujeme podání kabozantinibu v případě rychle progredujícího onemocnění s cílem dosažení časné odpovědi. V našem souboru jsme zaznamenali léčebnou odpověď u 40,7 % pacientů. Zaznamenali jsme jednu kompletní remisi. Jednalo se o pacientku, která v roce 2013 podstoupila nefrektomii pro lokalizovaný karcinom ledviny ve věku 71 let. V roce 2016 jí byla zjištěna generalizace onemocnění do plic a lymfatických uzlin mediastina. Pacientka byla léčena v první linii sunitinibem po dobu 13 měsíců, kdy došlo k progresi onemocnění. Následně byla indikována k podání kabozantinibu, kdy došlo ke kompletní klinické remisi plicního i uzlinového postižení. Pacientka je nadále léčena kabozantinibem, k datu hodnocení již 33 měsíců, aktuálně v redukováné dávce 20 mg z důvodu hand-foot syndromu stupně 3.

Postupně dochází k rozšíření léčebných možností, zvláště v první linii léčby mRCC, kde lze u definovaných prognostických skupin pacientů podat kombinovanou imunoterapii nivolumab

s ipilimumabem, dále monoterapii kabozantinibem, event. i kombinaci pembrolizumabu s axitinibem či avelumabu s axitinibem [15–17,30]. Podobně i kabozantinib prokázal v kombinaci s nivolumabem lepší léčebné výsledky než dosavadní standard první linie léčby mRCC sunitinib v prospektivní klinické studii fáze III CheckMate-9ER. Studie hodnotila všechny prognostické skupiny. Kombinace prokázala při mediánu sledování 18,1 měsíce významné prodloužení mediánu PFS (16,6 vs. 8,3 měsíce; HR 0,51; 95% CI 0,41–0,64; $p < 0,001$). Podobně i léčebná odpověď byla významně častější v případě kombinace nivolumab + kabozantinib (55,7 vs. 27,1 %). Kabozantinib byl v této studii podáván v dávce 40 mg/den [32].

Závěr

Uvedená společná retrospektivní analýza hodnotila první zkušenosti s kabozantinibem u pacientů s mRCC léčených v klinické praxi. Nemocní byli léčeni ve druhé a vyšší linii po předchozí léčbě TKI VEGFR. Medián sledování činil 18,5 měsíce. Kabozantinib prokázal dobrou účinnost u všech pacientů, včetně nemocných s nepříznivým prognostickým kostním postižením. Důležitým faktorem v prodloužení OS je podání další linie léčby (nivolumab) po ukončení terapie kabozantinibem. To je v souladu i s aktuálními úhradovými podmínkami. Práce je dále důkazem spolupráce jednotlivých onkologických center.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Brno: Masarykova univerzita 2007.
2. Marenčák J, Ondrušová M, Ondruš D. Recent overview of kidney cancer diagnostics and treatment. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 175–181. doi: 10.14735/amko2017175.
3. Richter I, Dvořák J. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 110–116. doi: 10.14735/amko2018110.
4. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(11): 865–873. doi: 10.1038/nrc2502.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.

7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061–1068. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3312–3318. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
10. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 552–562. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
11. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7849.
12. Poprach A, Fiala O, Chloupková R et al. Pazopanib for metastatic renal cell carcinoma: a registry-based analysis of 426 patients. *Anticancer Res* 2018; 38(1): 449–456. doi: 10.21873/anticancer.12243.
13. Poprach A, Bortlíček Z, Büchler T et al. Patients with advanced and metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy in the Czech Republic: twenty cancer centres, six agents, one database. *Med Oncol* 2012; 29(5): 3314–3320. doi: 10.1007/s12032-012-0286-9.
14. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1903–1813. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
15. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277–1299. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
16. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103–1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
17. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1116–1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.
18. Büchler T. Imunoterapie renálního karcinomu. *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 64–68. doi: 10.14735/amko20154564.
19. Yakes FM, Chen J, Tan J et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(12): 2298–2308. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
20. Tannir NM, Schwab G, Grunwald V. Cabozantinib: an active novel multikinase inhibitor in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(2): 14. doi: 10.1007/s11912-017-0566-9.
21. Zhou L, Liu XD, Sun M et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016; 35(21): 2687–2697. doi: 10.1038/onc.2015.343.
22. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1814–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1510016.
23. Richter I, Poprach A, Zemankova A et al. Patients with metastatic renal cell cancer treated with cabozantinib in the Czech Republic: analysis of four cancer cent-

ers. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2020. doi: 10.5507/bp.2020.055.

24. Bodnar L, Kopczyńska A, Zolnierek J et al. Real-world experience of cabozantinib as second- or subsequent line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: data from the Polish managed access program. Clin Genitourine Cancer 2019; 17(3): e556–e564. doi: 10.1016/j.clgc.2019.02.002.

25. Procopio G, Priscinadaro M, Iacovelli R et al. Safety and efficacy of cabozantinib in metastatic renal-cell carcinoma: real-world data from an Italian managed access program. Clin Genitourinal Cancer 2018; 16(4): e945–e951. doi: 10.1016/j.clgc.2018.03.014.

26. McKay RR, Kroeger N, Xie W et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma

treated with targeted therapy. Eur Urol 2014; 65(3): 577–584. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.012.

27. Beuselinck B, Oudard S, Rixe O et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. Ann Oncol 2011; 22(4): 794–800. doi: 10.1093/annonc/mdq554.

28. Dai J, Zhang H, Karatsinides A et al. Cabozantinib inhibits prostate cancer growth and prevents tumor – induced bone lesions. Clin Cancer Res 2014; 20(3): 617–630. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0839.

29. Escudier B, Powles T, Motzer RJ et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. J Clin Oncol 2018; 36(8): 765–772. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7352.

30. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol 2017; 35(6): 591–597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398.

31. George DJ, Hessel C, Halabi S et al. Cabozantinib versus sunitinib for untreated patients with advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk: subgroup analysis of the alliance A031203 CABOSUN trial. Oncologist 2019; 24(11): 1497–1501. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0316.

32. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(9): 829–841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.

ANOTACE KNIHY

Anotace knihy

Po pěti letech předkládáme čtenářům druhé aktualizované vydání monografie „Klinická pankreatologie“ shrnující v ucelené a přehledné formě současné znalosti z oboru pankreatologie. Nemoci pankreatu a jejich léčba představuje pro mnoho lékařů i nadále oblast s řadou nejasností, a proto je nutné šířit moderní poznatky základního a poznatky o pokrocích v možnostech zobrazovacích metod, rozvoji léčebných modalit a v neposlední řadě o vývoji na poli prevence a screeningu.

Členění monografie zůstává v základech stejné, jednotlivé kapitoly však reflektují posun oboru za dobu pěti let od prvního vydání. Úvodem jsou shrnuta základní anatomická, histomorfologická a fyziologická data vč. regulačních mechanismů pankreatických funkcí. Následuje část věnovaná akutní pankreatitidě reflektující moderní poznatky o etiopa-

togenezi, diagnostice a léčbě. V kapitolách na téma chronické pankreatitidy jsou popsány základy patofyziologie nemoci, její klasifikace, diagnostika a diferenciální diagnostika a jsou předloženy možné terapeutické přístupy. Onkologická část monografie shrnuje v přehledné formě základy diagnostiky a chirurgické léčby nádorů pankreatu, dále pak možnosti využití endoskopických metod u nemocí pankreatu. Nově je přepracována část týkající se cystických neoplazií pankreatu a v souladu s nejnovějšími poznatky je rozšířena kapitola o autoimunitní pankreatitidě. Nově je též zařazena kapitola popisující možnosti screeningu karcinomu pankreatu a kapitoly popisující problematiku úrazů pankreatu a chorob pankreatu v dětském věku.

Vzhledem k anatomické blízkosti je zařazena i kapitola zabývající se nádory Va-

terské papily. Pro větší názornost je text bohatě doplněn dokumentací nálezů za použití zobrazovacích metod, řadou názorných grafů, schémat, tabulek a množstvím recentních citací.

Z recenze

prof. MUDr. Petra Dítě, DrSc.

„Monografie patří skutečně k tomu obzvláště zdařilému mezi gastroenterologickou literaturou. Bude tak nepochybně žádanou odbornou knihou mezi gastroenterology, zvláště pak mezi pankreatology. Rovněž internisté, chirurgové či praktičtí lékaři v monografii jistě naleznou užitečný zdroj informací o nemocech slinivky břišní.“

*doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav Brno*

Metal artifact-free MRI-guided re-irradiation for recurrent spinal metastases from thyroid cancer

Reiradiace rekurentních spinálních metastáz karcinomu štítné žlázy řízená magnetickou rezonancí bez kovových artefaktů

Hama Y., Tate E.

Department of Radiation Oncology, Tokyo-Edogawa Cancer Centre, Edogawa Hospital, Tokyo, Japan

Summary

Background: Soft tissue tumors near metal implants are sometimes difficult to treat with real-time image-guided radiation therapy. Low-field MRI was utilized to clearly delineate the tumor and spinal cord while avoiding metal artifacts, and re-irradiation was performed for recurrent spinal metastases. **Case description:** A 57-year-old woman with a history of thyroid cancer was referred for re-irradiation for recurrent painful bone metastases in the thoracolumbar spine. She had already undergone conventional radiation therapy followed by stereotactic ablative radiotherapy and multiple fusion surgeries. Since the radiation dose to the spinal cord should have been limited, metal artifact-free low-field MRI-guided re-irradiation was performed with no significant adverse events. **Conclusion:** Low-field MRI-guided re-irradiation may be feasible for recurrent spinal metastases, even after metal implants have been placed.

Key words

radiotherapy – intensity-modulated – image-guided – magnetic resonance imaging

Souhrn

Východiska: Léčba nádorů měkkých tkání pomocí obrazem řízené radioterapie v reálném čase je někdy obtížná. K jasnému vymezení nádoru a míchy byla použita MR bez kovových artefaktů s nízkou intenzitou magnetického pole a byla provedena reiradiace pro rekurentní spinální metastázy. **Popis případu:** 57letá žena s anamnézou karcinomu štítné žlázy byla odeslána na reiradiaci pro rekurentní bolestivé kostní metastázy v thorakolumbální oblasti páteře. Pacientka již podstoupila konvenční radioterapii, po které následovala stereotaktická ablační radioterapie a několik fúzních chirurgických zákroků. Jelikož radiační dávka na míchu je omezená, byla provedena reiradiace řízená MR bez kovových artefaktů s nízkou intenzitou magnetického pole, a sice bez významných nežádoucích účinků. **Závěr:** Reiradiace řízená MR s nízkou intenzitou magnetického pole je u rekurentních spinálních metastáz proveditelná, a to i v přítomnosti kovových implantátů.

Klíčová slova

radioterapie – s modulovanou intenzitou – obrazem řízená – magnetická rezonance

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Yukihiro Hama, MD, PhD

Department of Radiation Oncology,
Tokyo-Edogawa Cancer Centre,
Edogawa Hospital
2-24-18 Higashikojiwa, Edogawa
Tokyo, 133-0052
Japan
e-mail: yjhama2005@yahoo.co.jp

Submitted/Obdrženo: 24. 4. 2021

Accepted/Přijato: 14. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko2021401

Introduction

The prognosis for differentiated thyroid carcinoma (papillary or follicular) under 40 years is good, but distant metastases are one of the adverse prognostic factors [1–3]. Follicular thyroid cancer (FTC) tends to metastasize by hematogenous spread to distant sites, most commonly to the bones and lungs, and the spine is the most common site of bone metastases [4]. Since spinal metastases cause cord compression and paralysis, surgery and/or radiation therapy will be performed. However, even with surgery and radiation therapy, it is not always possible to completely control the tumor. In such a case, re-irradiation may be performed focusing only on the residual tumor. When re-irradiation is performed, the spinal cord and tumor must be clearly visualized in order to suppress the radiation dose to the spinal cord. Cone beam computed tomography (CBCT) or multi-detector row computed tomography (MDCT) for image-guided radiation therapy (IGRT) is suboptimal due to low tissue contrast and metal artifacts of the indwelling screws, plates, and rods after fixation surgery.

MRI provides clear visualization of spinal cord, tumor and bone, and may eliminate the limitations of CBCT or MDCT [5]. Higher field strengths will provide greater signal-to-noise ratio (SNR) and improve diagnostic accuracy than lower field strengths. Currently, the most common field strengths used in diagnostic imaging are 1.5T and 3.0T. However, higher field strengths produce larger susceptibility artifacts, and adjacent structures such as the spinal cord cannot be assessed accurately in the presence of metal implants.

Here we report a case of spinal metastasis treated by metal artifact-free MRI-guided re-irradiation after failure of surgical resection and conventional radiation therapy. By using a 0.35T low-field MRI, re-irradiation was safely performed under real-time MRI guidance.

Case report

A 57-year-old woman with a history of FTC was referred to our hospital for re-irradiation for recurrent painful bone metastases in the thoracic spine. She

was diagnosed with metastatic FTC 7 years ago, underwent partial resection of the ninth thoracic spine (Th9), and underwent Th8-Th12 spinal fusion surgery. After spinal fusion surgery, total thyroidectomy and postoperative radioiodine (I-131) therapy was performed to ablate residual thyroid tissue and to treat occult cancer foci in the surgical bed and elsewhere. Despite a series of treatments, her thoracic spinal metastases worsened, so radiation therapy was performed using 2 ports in antero-posterior parallel opposed fields with a total dose of 44 Gy in 22 fractions. However, 2 years after radiation therapy, tumor re-growth was observed in the Th9 and Th12 vertebrae, so stereotactic ablative radiotherapy (SABR) was performed at doses of 24 Gy in 3 fractions and 8 Gy in a single fraction, respectively. Systemic chemotherapy with lenvatinib was tried twice, but could not be continued due to grade 4 vomiting and diarrhea. As the tumor in the lower thoracic spine grew gradually, the tumor in the 12th thoracic vertebra was resected and posterior Th5-L1 fixation was performed using titanium screws and rods. Nevertheless, 10 months after reoperation, her serum thyroglobulin level increased to 1 930 ng/mL (normal range: 0–32.7 ng/mL), and the thoracolumbar spinal tumors (Th11-L1) grew again, causing severe pain and muscle weakness in both lower limbs. She had already had surgical resections twice and couldn't have any more, so she was to undergo radiation therapy.

Since she had already received conventional radiation therapy and subsequent SABR for her spinal metastases, the radiation dose to the spinal cord should have been limited to the lowest possible level. We initially tried to perform CT-guided intensity-modulated radiation therapy (IMRT), but CT scans could not be used to visualize the spinal cord due to metal artifacts (Fig. 1A) from the implanted metal devices (Fig. 1B). Megavoltage CT (MVCT) with 3.5 MV X-rays in the helical tomotherapy machine (Hi ART, Madison, WI, USA) significantly reduced artifacts around the metal implants (Fig. 1C), but the tissue contrast was reduced and the spinal cord could

not be visualized. In order to perform IGRT by visualizing both the tumor and the spinal cord, we attempted to create fusion images of MVCT and MRI. However, diagnostic MRI at 3T was unable to depict clearly the spinal cord due to susceptibility artifacts (Fig. 1D, E). In order to overcome these limitations, we decided to perform MRI-guided radiation therapy using a low-field 0.35T MRI-linac system (MRIdian Linac, ViewRay Inc., Oakwood, USA). All procedures were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards, and written informed consent was obtained from the patient. Since both the tumor and the spinal cord were clearly visualized by 0.35T MRI (Fig. 1F, G), it was possible to perform MRI-guided radiation therapy for the thoracolumbar spinal tumors.

The patient was laid in the supine position, and MRI-based radiation treatment planning was created using true fast imaging with steady-state precession (FISP) images. MRI-guided IMRT was performed using real-time true-FISP cine MRI with 30 Gy in 15 fractions (D95 of planning target volume (PTV)) over 3 weeks (Fig. 2). The maximum spinal cord dose was limited to 8 Gy but no limit was set on the maximum dose within the PTV. There were no grade 2 or higher adverse events during MRI-guided radiation therapy and at 3 months of follow-up.

Discussion

The enhanced visualization of anatomy by MRI not only facilitates dose escalation [5] but may also suppress the dose to the spinal cord. As far as we know, this is the first report of MRI-guided re-irradiation for recurrent spinal metastasis after multiple fixation surgeries. There are several advantages of low-field MRI-guided re-irradiation for spinal metastases after metal device placement.

First, low-field MRI can reduce susceptibility artifacts and chemical shift artifacts more than high-field (e.g., 1.5T, 3.0T) diagnostic MRI [6]. Susceptibility artifacts are distortions or local sig-

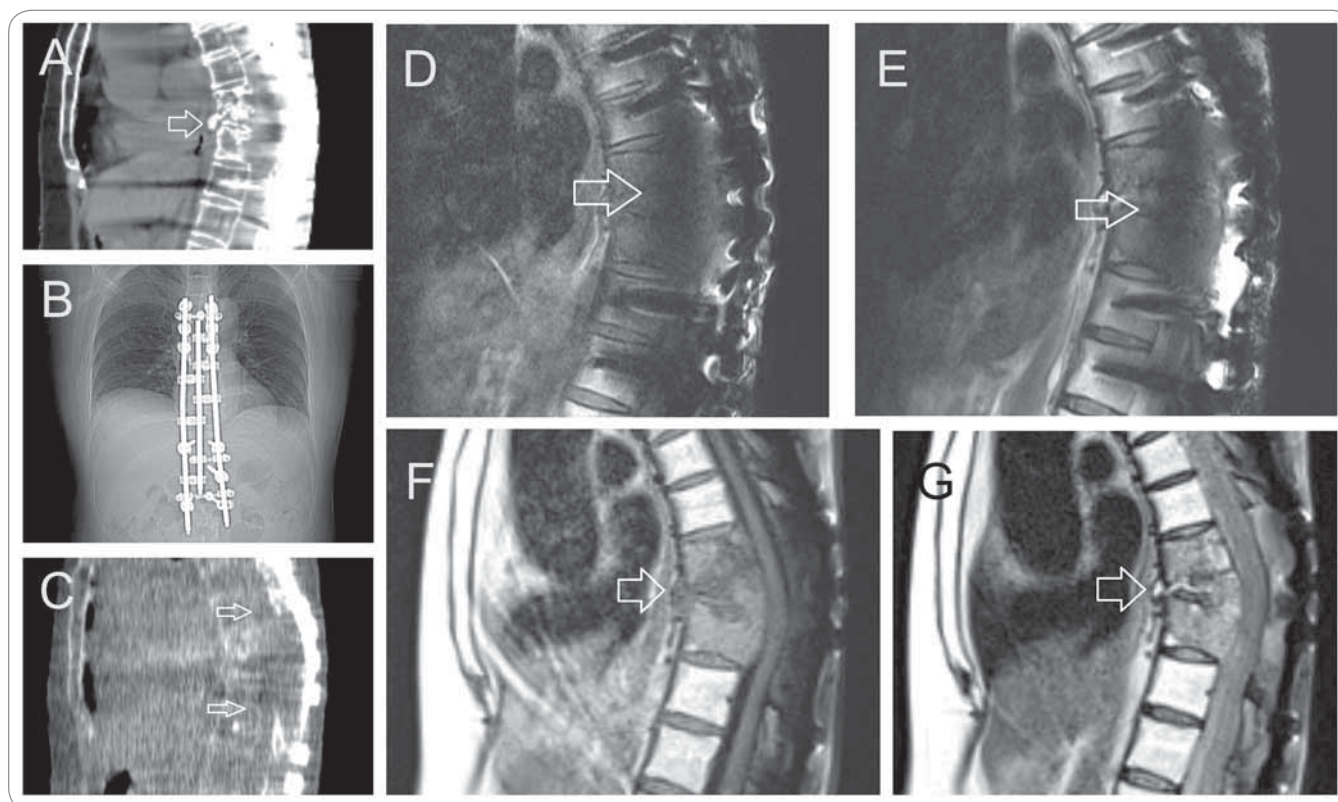


Fig. 1. A 57-year-old woman with recurrent spinal metastasis from thyroid cancer after surgical fixations and conventional radiation therapy. A) A sagittal reformatted CT scan of the thoracolumbar spine. The spinal cord is not clearly depicted due to metal artifacts. The 12th thoracic vertebra is resected (arrow) and osteolytic lesions can be seen in the 11th thoracic and the 1st lumbar vertebrae. B) Coronal scout CT shows multiple metal fusion devices (arrows), but the soft-tissue contrast was reduced and the spinal cord could not be visualized. C) A sagittal reformatted megavoltage CT scan significantly reduced artifacts around the metal devices (arrows), but the soft-tissue contrast was reduced and the spinal cord could not be visualized. D) Sagittal T1-weighted turbo spin echo image of the thoracolumbar spine at 3T was unable to depict the spinal cord due to susceptibility artifacts (arrow) (repetition time/echo time = 550 msec / 10 msec, flip angle = 150°, bandwidth = 280 Hz, voxel size = 0.6 × 0.6 × 5.0 mm, echo train length = 3, field of view = 559 × 559 mm). E) Sagittal T2-weighted turbo spin echo image of the thoracolumbar spine at 3T was unable to depict the spinal cord due to susceptibility artifacts (arrow) (repetition time/echo time = 3,000 msec / 90 msec, flip angle = 120°, bandwidth = 295 Hz, voxel size = 0.6 × 0.6 × 5.0 mm, echo train length = 24, field of view = 559 × 559 mm). F) Sagittal T1-weighted turbo spin echo image of the thoracolumbar spine at 0.35T clearly depicts the tumor (arrow) and the spinal cord (repetition time/echo time = 558 msec / 7.8 msec, flip angle = 120°, bandwidth = 296 Hz, voxel size = 1.3 × 1.3 × 5.0 mm, echo train length = 3, field of view = 320 × 320 mm). G) Sagittal T2-weighted turbo spin echo image of the thoracolumbar spine at 0.35T clearly depicts the tumor (arrow) and the spinal cord. (repetition time/echo time = 3,060 msec / 78 msec, flip angle = 60°, bandwidth = 543 Hz, voxel size = 1.4 × 1.4 × 5.0 mm, echo train length = 1, field of view = 292.5 × 360 mm).

nal changes due to local magnetic field inhomogeneities from metal devices. In the range of clinically available magnetic field strengths (0.2T-3.0T), the SNR increases in proportion to the main field, but susceptibility variation and chemical shift also increase in proportion to the main field. The field strength of 0.35T is the optimal field strength to minimize susceptibility artifacts and chemical shift artifacts while maintaining the SNR required for IGRT.

Secondly, low-field MRI can significantly reduce the specific absorption rate (SAR) compared to high-field

MRI. Radio frequency (RF) field-induced heating of tissue near metal implants with real-time motion tracking is a concern for cine MRI in MRI-guided radiation therapy [7]. For true-FISP sequences with high gradient duty cycle, considerable heating of metal implants can be generated by gradient switching. In addition, under long imaging times like MRI-guided IMRT, the heating caused by gradient switching is expected to be greater. Since SAR is quadratically proportional to the field strength, SAR can be suppressed to about 1/100 at 0.35T as compared with 3T. With low-field MRI,

real-time high soft tissue contrast true-FISP imaging can be used safely, even when the treatment time is long, such as IMRT.

Thirdly, there is no concern about electron return effect (ERE), where the secondary electrons in a magnetic field will move in a circular pattern due to the Lorentz force and enhance the dose at the interface between different density media. Dose enhancement by ERE is reported to be 30–40% in a 1.5T MRI-linac system [8], whereas in low-field MRI system, no clinically problematic excessive dosage due to ERE has been reported.

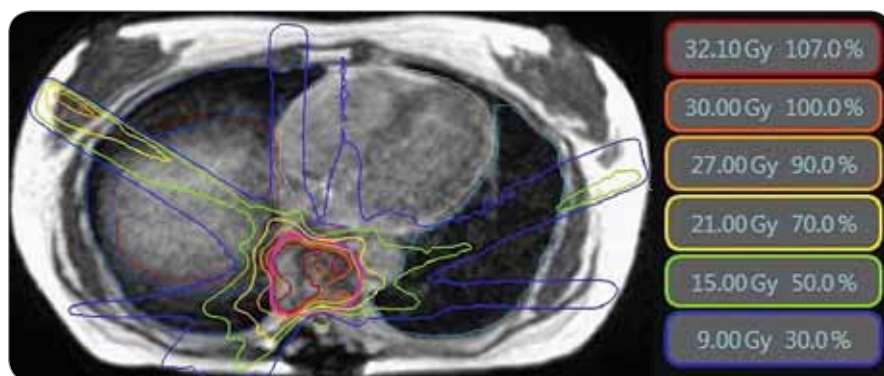


Fig. 2. Treatment planning axial MRI with isodose lines. The isodose lines are displayed on an axial true fast imaging with steady-state precession image. The maximum spinal cord dose was 7.8 Gy in 15 fractions.

There are several limitations in this study that could be addressed. First, the sequence parameters were not optimized for metal artifact reduction. Artifacts from metal implants include in-plane signal loss and pileup, absent fat suppression, geometric distortion, and through-section distortion [9]. If the metal artifact reduction sequences had been used, multiparametric higher resolution images of the metal implants would have been obtained [9]. However, at present, metal artifact reduction sequences are not available in the ViewRay system.

Secondly, the acquisition time is too long (≈ 5 minutes for each scan) even

taking into account that the MRI images were taken with a low-field MRI unit. Long acquisition time is a major obstacle to routine use for patients with spinal metastases. However, fast imaging techniques such as parallel imaging, non-Cartesian readout, partial k-space sampling, partial Fourier transform, view sharing, compressed sensing, and artificial intelligence-aided image reconstruction may overcome the obstacle.

Conclusion

In conclusion, a single case study cannot be generalized to others without further scientific verifications; however, metal

artifact-free MRI-guided re-irradiation using low-field MRI may be an effective treatment for recurrent spinal metastasis.

References

1. Shah JP, Loree TR, Dharker D et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992; 164(6): 658–661. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80729-9.
2. Filetti S, Durante C, Hartl D et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
3. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: thyroid cancer. [online]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
4. Pal P, Singh B, Kane S et al. Bone metastases in follicular carcinoma of thyroid. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 70(1): 10–14. doi: 10.1007/s12070-017-1170-x.
5. Llorente R, Spieler BO, Victoria J et al. MRI-guided stereotactic ablative radiation therapy of spinal bone metastases: a preliminary experience. *Br J Radiol* 2020; 93(1105): 20190655. doi: 10.1259/bjr.20190655
6. Bernstein MA, Huston III J, Ward HA. Imaging artifacts at 3.0T. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24(4): 735–746. doi: 10.1002/jmri.20698.
7. Graf H, Steidle G, Schick F. Heating of metallic implants and instruments induced by gradient switching in a 1.5-Tesla whole-body unit. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26(5): 1328–1333. doi: 10.1002/jmri.21157.
8. Raaijmakers AJE, Raaijmakers BW, Lagendijk JJW. Integrating a MRI scanner with a 6 MV radiotherapy accelerator: dose increase at tissue-air interfaces in a lateral magnetic field due to returning electrons. *Phys Med Biol* 2005; 50(7): 1363–1376. doi: 10.1088/0031-9155/50/7/002.
9. Talbot BS, Weinberg EP. MR imaging with metal-suppression sequences for evaluation of total joint arthroplasty. *RadioGraphics* 2016; 36: 209–225. doi: 10.1148/rq.2016150075.

Odborné stanovisko k péči o pacienty s implantovanými kardiostimulátory a kardiovertery-defibrilátory s indikací k radioterapii – souhrn pro profese v oblasti radiační onkologie

Expert opinion on the care of patients with implanted pacemakers and cardioverters-defibrillators with an indication for radiotherapy – a summary for professions in the field of radiation oncology

Koniarová I.¹, Nečasová L.², Šedivá L.³, Haman L.⁴, Wichterle D.⁵, Kautzner J.⁵, Doležel M.⁶

¹ Státní ústav radiační ochrany, v. v. i., Praha

² Klinika kardiologie IKEM Praha

³ Nemocnice Na Homolce, Praha

⁴ FN Hradec Králové

⁵ IKEM Praha

⁶ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

V ČR narůstá počet pacientů, kterým byly implantovány kardiostimulátory nebo kardiovertery-defibrilátory, v následujícím textu uváděné pod souhrnou zkratkou CIED (cardiac implantable electronic devices – CIED), a kteří jsou zároveň indikováni k léčbě nádorového onemocnění pomocí radioterapie.

Cílem souhrnu odborného stanoviska je poskytnout rámcový přehled potenciálních poruch funkce CIED v souvislosti s radioterapií a navrhnout metodický postup pro průběh celého procesu radioterapie u pacientů s CIED. Je určeno především pro osoby pracující v oblasti radiační onkologie, tedy pro radiační onkology, radiologické fyziky a techniky, radiologické asistenty, zdravotní sestry a další zdravotnické pracovníky, kteří se podílí na léčbě radioterapií u pacientů s CIED.

Záření používané k radioterapii a získávání snímků pro plánování léčby mohou v důsledku fyzikálních interakcí s CIED způsobovat přechodné či trvalé

poruchy CIED, a tím ovlivnit klinický stav pacienta (Tab. 2). Klinické dopady poruch funkce CIED se mohou různit pole stavu pacienta a typu CIED. Dopady souvisí s tolerancí vůči inhibici stimulace, vůči neadekvátní stimulaci na maximální stimulační frekvenci nebo se ztrátou biventrikulární stimulace. Klinické projevy jsou vzácné. Řadí se k nim synkopa, presynkopa, dušnost, fyzická nevykonnost, hypotenze nebo dekompenzace srdečního selhání. Tzv. oversensing může u implantabilních kardioverterů – defibrilátorů (implantable cardiac devices – ICD) vést k neadekvátní antitachykardické terapii. Neadekvátní výboje nebyly v literatuře popsány.

Toto odborné stanovisko vzniklo pod záštitou České asociace pro srdeční rytmus České kardiologické společnosti, Pracovní skupiny CardioTech České kardiologické společnosti, České společnosti fyziků v medicíně a Společnosti pro radiační onkologii, biologii a fyziku.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Ing. Irena Koniarová, Ph.D.

Státní ústav radiační ochrany v.v.i.

Bartošková 1450/28

140 00 Praha 4

e-mail: irena.koniarova@suro.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko2021405

Tab. 1. Zařazení pacienta do rizikové skupiny podle kumulativní dávky a závislosti pacienta na stimulaci. Riziko pro pacienta není totožné s rizikem pro CIED. Přítomnost neutronů je uvažována při terapii protony nebo fotony s energií ≥ 10 MV.

Pacient	Dávka na CIED a kategorie rizika			
	< 2 Gy	2–5 Gy	> 5 Gy	přítomnost neutronů
nezávislý na stimulaci	nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko	vysoké riziko
částečně a plně závislý na stimulaci	střední riziko	střední riziko	vysoké riziko	vysoké riziko

CIED – implantabilní kardiostimulátor nebo kardioverter-defibrilátor

Zařazení pacienta do kategorie rizika

Při péči o pacienty s CIED vycházíme především z informace, zda je pacient závislý na stimulaci, a z odhadu celkové

kumulované dávky na přístroj. Obecně používanou klinickou definicí pro závislost pacienta na stimulaci je nedosta- tečná či chybějící vlastní komorová akti- vita. V takovém případě je zvýšené riziko,

neboť náhlá porucha CIED může vést asystolii a zástavě oběhu, která může skončit fatálně. Incidence závislosti na stimulaci je přibližně 10 %.

Pacienti plně závislí na stimulaci: pa- cienti bez vlastní komorové aktivity, kdy bradykardie resp. srdeční zástava po- vede k akutním klinickým příznakům (náhlá ztráta vědomí).

Pacienti částečně závislí na stimu- lací: asymptomatictí pacienti s vlastní komorovou aktivitou se srdeční frek- vencí < 30/min.

Pacienti nezávislí na stimulaci: pa- cienti s vlastním srdečním rytmem se sr- deční frekvencí > 30/min bez anamnézy akutních klinických příznaků v souvis- losti s bradykardií.

Kardiolog/arytmolog ve spolupráci s radiačním onkologem musí rozdě- lit pacienty podle závislosti na stimu-

Tab. 2. Přehled poruch CIED ve vztahu k ozáření ionizujícím zářením. Kurzívou jsou popsány související fyzikální aspekty.

Příčina poruchy CIED	Popis poruchy	Potenciální změny funkce CIED
Kumulativní dávka	Neobvyklá akumulace elektrického náboje nebo toku elektrického proudu v ozářeném po- lovodiči CIED (přechodná až trvalá porucha); poškození obvodů v CIED se může projevit oka- mžitě nebo do několika měsíců po radioterapii. <i>Je spjata s rozptýlenými fotony a elektrony. Při protonové radioterapii a u vysokoenergetic- kých fotonů nutno uvažovat zejména neutrony.</i>	Změny ve stimulačním pulsu (změna odchylky ampli- tudy nebo šíře pulsu o > 25 % až kompletní ztráta sig- nálu, může ohrozit správnou stimulační funkci). Práh snímání elektrické aktivity myokardu elektrodou se změní o > 25 %. Ztráta telemetrie (dočasná nebo trvalá) nedovolující kontrolu CIED nebo úpravu nastavené programace. Stimulační frekvence se změní o více než 10 %. Kompletní ztráta signálů. Předčasné vyčerpání baterie nebo změna impedance elektrod.
Dávkový příkon	Interference referenčních napětí a fyziologic- kých senzorů CIED (u radioterapeutického svazku i výpočetní tomografie).	Přechodný šum při spuštění svazku záření. Změna amplitudy elektrického signálu > 10 %. Odmlka elektrického signálu na > 10 s. Stimulace na horní hranici nastavené stimulační frekvence. Permanentní ztráta elektrického signálu. Neadekvátní terapie ICD.
Ojedinelá událost (sin- gle event upset) při produkci neutronů	Chyby v paměti nebo v logických obvodech (čím vyšší energie záření v MV, tím vyšší riziko vzniku neutronů). Rozptýlené neutrony daleko od ozařované ob- lasti (rozptýlen v ozařovně).	Neúčinná, nevyžádaná nebo nepřiměřená stimulace. Ztráta diagnostických dat. Neadekvátní terapie ICD. Reset CIED. Kompletní ztráta funkce.

CIED – implantabilní kardiostimulátor nebo kardioverter-defibrilátor, ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor

laci a na dávce na přístroj do tří kategorií: nízkého, středního a vysokého rizika.

Informace o toleranční dávce a tolerančním dávkovém příkonu poskytuje výrobce CIED. Kumulativní dávka a přítomnost neutronů a záření s vysokým lineárním přenosem energie (linear energy transfer – LET) zvyšuje riziko nejčastějších (a mnohdy závažných) poruch CIED. Tyto aspekty určují zařazení pacienta do kategorie nízkého, středního a vysokého rizika (schéma 1).

Management pacientů zařazených ve skupině s nízkým rizikem

Během každé frakce radioterapie by pacienti měli být audiovizuálně monitorováni. U některých pacientů může kardiolog/arytmolog doporučit přiložení magnetu pro deaktivaci antitachykardických funkcí ICD nebo pro dočasnou asynchronní stimulaci u kardiostimulátorů. Kontrola CIED by měla proběhnout před první frakcí radioterapie a po dokončení léčby radioterapií.

Management pacientů zařazených ve skupině se středním rizikem

Během každé frakce radioterapie by pacienti měli být audiovizuálně monitorováni a měla by probíhat monitorace životních funkcí EKG monitorem nebo pulzní oxymetrií. Během jednotlivých frakcí radioterapie by měl být dostupný externí defibrilátor a vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci (KPR). Při ozáření by měl být v ovladovně přítomen lékař – radiační onkolog. U některých pacientů může kardiolog/arytmolog doporučit přiložení magnetu pro deaktivaci antitachykardických funkcí ICD nebo pro dočasnou asynchronní stimulaci u kardiostimulátorů. Kontrola CIED by měla proběhnout před první frakcí radioterapie, v průběhu radioterapie a po dokončení léčby radioterapií.

Management pacientů zařazených ve skupině s vysokým rizikem

Monitorování pacienta během jednotlivých frakcí radioterapie probíhá ve stejném režimu jako ve skupině se středním rizikem. Kontrola CIED se provádí v týdenních intervalech, a to včetně zá-

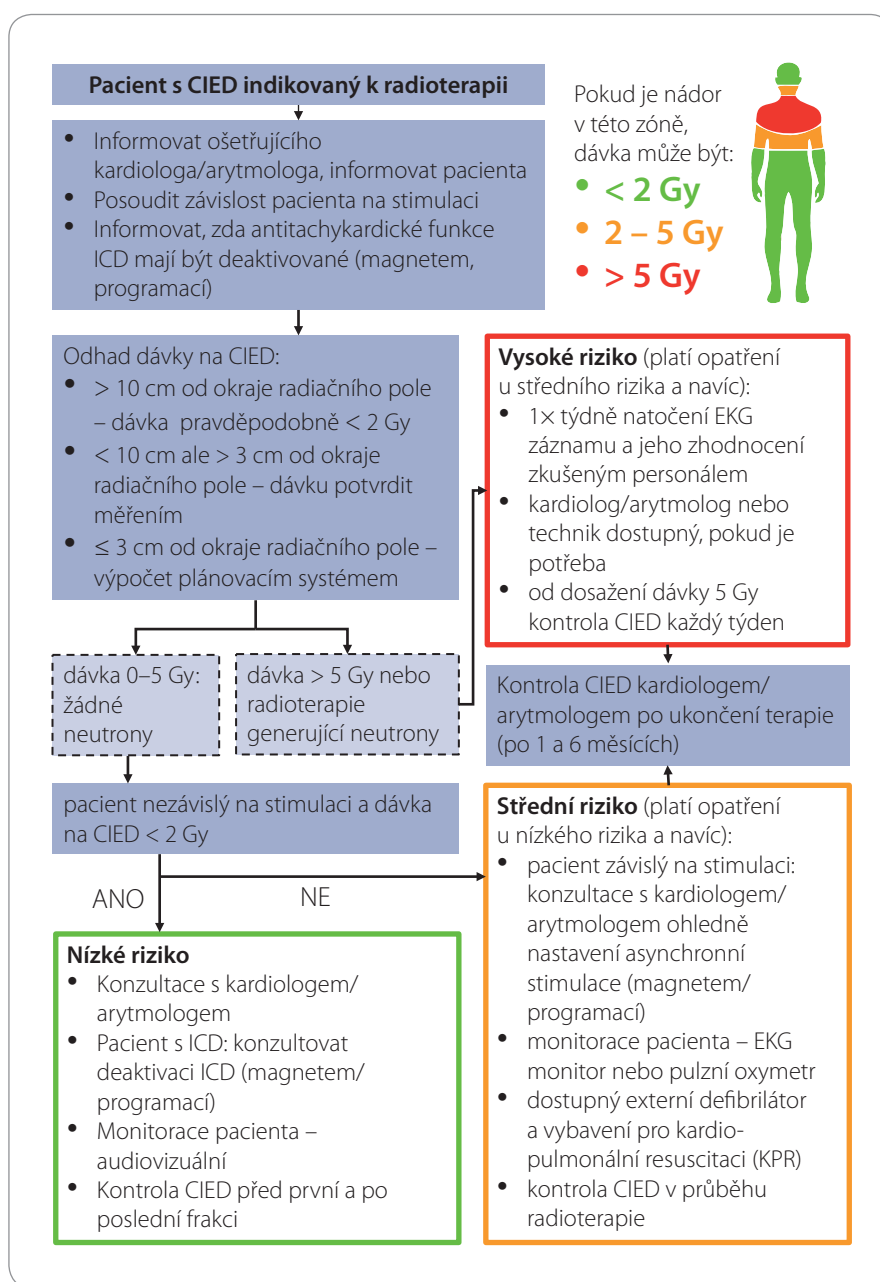


Schéma 1. CIED – implantabilní kardiostimulátor nebo kardioverter-defibrilátor, ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor

znamu EKG. Pokud je pacient zařazen do skupiny s vysokým rizikem jen z důvodu kumulativní dávky (> 5 Gy), může být týdenní periodicita kontrol zahájena až po dosažení dávky 5 Gy. Tento postup se netýká situace, kdy je vysoké riziko spojeno s produkcí neutronů. U těchto pacientů jsou nutné kontroly již od první frakce radioterapie.

Po zahájení radioterapie jsou monitorace pacienta a kontroly CIED prováděny podle zařazení pacienta do rizikové skupiny. Kontrola CIED se provádí speciálním programem podle výrobce CIED a může proběhnout školeným personálem v arytmiologické ambulanci nebo dálkovým přenosem. Při kontrole CIED se hodnotí jeho stav (zejména přechod do záložního módu), odhadovaná životnost baterie, parametry elektrod, zda a kdy byly aktivovány antitachykardické funkce ICD a případně uložené

děny podle zařazení pacienta do rizikové skupiny. Kontrola CIED se provádí speciálním programem podle výrobce CIED a může proběhnout školeným personálem v arytmiologické ambulanci nebo dálkovým přenosem. Při kontrole CIED se hodnotí jeho stav (zejména přechod do záložního módu), odhadovaná životnost baterie, parametry elektrod, zda a kdy byly aktivovány antitachykardické funkce ICD a případně uložené

epizody rušení. U pacientů s indikovanou monitorací EKG během radioterapie se hodnotí případná změna vůči vstupnímu EKG (srdeční frekvence, charakter QRS komplexu) s cílem časného odhalení možného přechodu CIED do záložního módu.

Z těchto důvodů doporučujeme, aby léčba pacientů zařazených v kategorii s vysokým a středním rizikem probíhala v takových zdravotnických zařízeních, kde jsou snadno dostupní všichni požadovaní zdravotničtí pracovníci a kde jsou k dispozici příslušné technické prostředky.

Při poruše funkce CIED v průběhu radioterapie je informován pacient, kardiolog/arytmolog, radiační onkolog a radiologický fyzik. Pokud to typ poruchy umožňuje, doporučuje se časná kontrola a úprava programace CIED (arytmolog, biomedicínský technik nebo inženýr, firemní technik). Podle závažnosti poruchy je třeba vzít v úvahu závislost pacienta na stimulaci a počet zbývajících frakcí a rozhodnout, zda pokračovat v původním protokolu radioterapie a zda je nutný dodatečný monitoring pacienta.

Pro skupiny se středním a vysokým rizikem se CIED zkontroluje a kardiolog/arytmolog zváží další postup (úprava programace, výměna). Po ukončení radioterapie má mít pacient naplánovanou kontrolu CIED po 1 měsíci a po 6 měsících s cílem odhalit případné pozdní radiací indukované změny (porucha CIED, funkční změny, zvýšená citlivost vůči elektromagnetické interferenci).

S ohledem na odolnost CIED k poruchám a zničení a interferenci s různými typy a energiemi záření doporučujeme následující:

1. Zjistit, zda v minulosti pacient podstoupil ozáření v blízkosti oblasti, kde je umístěn CIED.
2. Použít energii < 10 MV pro prevenci vzniku neutronů. Pokud je nutné použít vyšší energie, pacient musí být zařazen do kategorie s vysokým rizikem.
3. Vyvarovat se ozařování protonovými nebo neutronovými svazky. Pokud je nutné je použít, pacient musí být zařazen do kategorie s vysokým rizikem.
4. Upřednostnit nižší dávkové příkony.

5. Preferovat kumulativní dávku na CIED < 5 Gy (kategorie nízkého a středního rizika) nebo nižší, než je doporučeno výrobcem.

6. Používat toleranční dávky 2 a 5 Gy, zejména v případě, že výrobce nedodal žádné tolerance pro akumulovanou dávku.; jinak respektovat doporučení výrobce.

7. Zvolit vhodné úhly rotace hlavice ozařovače, aby byla v dané geometrii co největší vzdálenost CIED od ozářené oblasti.

8. Volit radiační pole (včetně svazků pro zobrazování) pokud možno tak, aby CIED byl ve vzdálenosti > 5 cm od jeho hranice.

9. Provést předléčebnou či in vivo dozimetrii při první frakci radioterapie, pokud se CIED nachází < 10 cm od ozařovacího pole.

10. Pokud se přístroj nachází ve vzdálenosti < 3 cm od okraje pole nebo od 5% izodózy v případě radioterapie s modulovanou intenzitou fotonového svazku (IMRT či VMAT), je možné použít k odhadu dávky plánovací systém.

11. Nepoužívat olověné stínění.

Rozhodování o přemístění CIED vyžaduje komplexní přístup z hlediska posouzení rizika vůči benefitům. Infekční komplikace by mohly mít u onkologického pacienta s doporučenou nebo plánovanou chemoterapií mnohem závažnější klinické důsledky. Pokud je CIED umístěn přímo v plánovaném přímém ozařovacím svazku, mohlo by dojít k interferenci s adekvátní léčbou nádoru a přemístění CIED je zdůvodněno zaručením správné léčby.

Konturování přístroje

Samotný CIED může (nebo nemusí) být vybaven elektrickými vodiči (svody) s elektrodami. Vodiče (svody) s elektrodami jsou vysoce rezistentní k terapeutickým dávkám a nebudou klinicky relevantními dávkami poškozeny. Některé typy CIED mohou disponovat elektrickými vodiči (svody) s elektrodami s aktivními prvky, které na distálních konci obsahují elektronické komponenty (např. senzory) určené ke sledování vybraných klinických ukazatelů. Vliv záření

na tyto aktivní prvky dosud nebyl popsán, a proto není prozatím jasné, zda tyto typy elektrod považovat za součást CIED za účelem sledování jejich dávkové zátěže. Proto je nezbytné, aby zpráva s informacemi o CIED, kterou obdrží pacient a předkládá ji na pracovišti radioterapie, specifikovala implantované elektrické vodiče (svody) s aktivními prvky, a dle toho se provádí konturování CIED.

U přístroje s elektrickými vodiči (svody) s elektrodami se konturuje výhradně přístroj bez svodů a distálních elektrod.

U přístroje s elektrickými vodiči (svody) s elektrodami s aktivními prvky se konturuje přístroj včetně svodů a distálních elektrod.

Pro úplnost uvádíme, že ještě existují bezesvodové přístroje, tedy přístroje s elektrodami na povrchu přístroje bez vodičů. Tyto přístroje se konturují vždy celé.

Odhad dávky na přístroj

Pokud je vzdálenost mezi přístrojem a okrajem radiačního pole nebo od 5% izodózy pro radioterapii s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiotherapy – IMRT) >10 cm, pak není nutné provádět předléčebnou ani in vivo dozimetrii za účelem stanovení kumulované dávky na přístroj (bude < 2 Gy) s výjimkou použití nekomplanárních svazků nebo za podmínek, které by mohly vést k nepředvídanému zvýšení dávky na CIED.

Pokud je vzdálenost mezi CIED okrajem radiačního pole (nebo od 5% izodózy pro IMRT) 3–10 cm, měl by být odhad dávky na přístroj založen na měření, a to buď předléčebném nebo při první frakci radioterapie. Detektor by měl být umístěn na fantom (v případě předléčebné verifikace) nebo nad přístroj (v případě měření při první frakci radioterapie) a překryt bolusem (jeho tloušťka je obvykle $\geq 0,5$ cm). Z měření lze spočítat odhad dávky na CIED. Tato informace by měla být sdělena radiačnímu onkologovi. Pokud kumulativní dávka překročí 2 Gy, je nutné zvážit úpravy ozařovacího plánu a pacient by měl být zařazen do kategorie se středním rizikem. Pokud je kumulativní dávka > 5 Gy, měl by být zařazen do kategorie s vysokým rizikem.

Pokud je nejbližší okraj CIED < 3 cm od okraje radiačního pole (nebo od 5% izodózy pro IMRT), lze plánovací systém použít pro odhad maximální dávky na CIED. Pokud kumulativní dávka přesáhne 2 Gy, je vhodné zvážit modifikaci plánování nebo zařadit pacienta do kategorie se středním rizikem nebo při překročení dávky 5 Gy do kategorie s vysokým rizikem.

Doporučení výrobců CIED

Doporučení výrobců CIED týkající se radioterapie se různí. Biotronik, Boston Scientific, Abbott (St. Jude Medical), Medtronic, MicroPort/ELA-Sorin (LivaNova, MicroPort CRM) nedoporučují umístit přístroj přímo do primárního svazku ionizujícího záření. Všichni výrobci upozorňují na významně vyšší riziko poškození CIED při použití energií a svazků emitujících neutrony. Medtronic má nejpřesněji stanovené limity pro bezpečné provádění radioterapie. Doporučené jsou energie ≤ 10 MV, dávkový příkon nemá překročit 1 cGy/min a kumulativní dávka má

být ≤ 5 Gy. Biotronik uvádí, že je radioterapie u pacientů s CIED kontraindikovaná, ale po zvážení rizika a přínosů je realizovatelná při použití gama záření ≤ 10 MeV s kumulativní dávkou ≤ 2 Gy. Boston Scientific uvádí, že nelze stanovit bezpečnou dávku na CIED, nicméně obecně je doporučována dávka ≤ 2 Gy. Abbott (St. Jude Medical) a MicroPort/ELA-Sorin (LivaNova, MicroPort CRM) neuvádí žádnou bezpečnou kumulativní dávku a neuvádí žádná konkrétní doporučení.

Závěr

Pro každého pacienta s CIED, který podstupuje radioterapii, je nutné pečlivě zvážit riziko vyplývající z léčby ionizujícím zářením. Odhad tohoto rizika by měl být založen na zvážení všech činností využívajících ionizující záření během celého období radioterapie od simulace po postradiační fázi se zvláštním důrazem na snížení potenciálního poškození CIED. Riziko potenciální poruchy CIED má být vyvážené vůči dalším možným zdravotním komplikacím, ke

kterým se řadí riziko infekce při přemístění nebo explantaci CIED a riziko spojené s poruchou správné funkce CIED. V principu není opodstatněné zvýšit riziko rekurence onemocnění v zájmu redukce rizika poškození CIED, protože to je relativně malé. Spíše má být riziko poškození CIED minimalizováno zajištěním optimální péče, která zahrnuje vhodnou monitoraci CIED, aby případná porucha funkce byla včas odhalena a vyřešena. Odhad dávky na přístroj se řídí vzdáleností hranice radiačního pole či 5% izodózy pro daný plán od nejbližší části přístroje. Konturování závisí na typu přístroje, přičemž svody se konturují pouze u přístroje s elektrickými vodiči (svody) s elektrodami s aktivními prvky. Informaci o typu přístroje by měl mít pacient uvedenou ve zprávě, kterou pacient předkládá na pracovišti radioterapie.

Zásadním doporučením je vyhnout se terapii produkující neutrony a dodržet kumulativní dávku na CIED < 2 Gy pro pacienty závislé na stimulaci a < 5 Gy pro pacienty na stimulaci nezávislé.

Aktuality z odborného tisku

Randomized phase III postoperative trial of platinum-based chemotherapy versus capecitabine in patients with residual triple-negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131

Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL et al.

J Clin Oncol 2021; 39(23): 2539–2551. doi: 10.1200/JCO.21.00976.



Pacientky s triple-negativním karcinomem prsu (TNBC) a reziduálním invazivním onemocněním (RD) po dokončení neoadjuvantní chemoterapie (NAC) mají vysoké riziko recidivy, kterou snižuje adjuvantní kapecitabin. Preklinické modely podporovaly použití platinových derivátů. Do této studie byly zařazeny pacientky s klinickým stadiem II nebo III TNBC s ≥ 1 cm RD v prsu po NAC, byly náhodně zařazeny k podávání platiny (karboplatiny nebo cisplatiny) jednou za 3 týdny po dobu čtyř cyklů nebo kapecitabinu 14 z 21 dnů každé 3 týdny po dobu šesti cyklů. Čtyři sta z plánovaných 775 účastnic bylo náhodně přiřazeno k aplikaci platiny nebo kapecitabinu v letech 2015–2021. Po mediánu sledování 20 měsíců bylo 3leté přežití bez známek onemocnění pro platinu 42 % (95% CI 30–53) a pro kapecitabin 49 % (95% CI 39–59). Toxicita stupně 3 a 4 byla častější u platinových činidel. Zdá se, že platinové deriváty nezlepšují výsledky u pacientek s bazálním podtypem TNBC s reziduálním onemocněním po neoadjuvantní chemoterapii a jsou ve srovnání s kapecitabinem spojeny s vážnější toxicitou.

Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging screening for women with extremely dense breast tissue

Geuzinge HA, Bakker MF, Heijnsdijk EA et al.

J Natl Cancer Inst 2021; [in press]. doi: 10.1093/jnci/djab119.



Extrémně denzní prsní tkáň je spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu a omezenou citlivostí mamografie. Studie DENSE ukázala, že další screening magnetickou rezonancí (MR) u žen s extrémně denzními prsy vedl k podstatnému snížení inervalových karcinomů. Pomocí mikrosimulačního modelu prsu MISCAN bylo ve studii simulováno několik screeningových protokolů obsahujících mamografii a/nebo MR pro odhad dlouhodobých efektů a nákladů. Model byl kalibrován pomocí výsledků studie DENSE a upraven tak, aby zahrnoval snížení hustoty prsou s rostoucím věkem. Screeningové strategie se lišily v počtu MR a mamografií nabízených ženám ve věku 50–75 let. Dominovaly obě strategie studie DENSE (2letá mamografie; 2letá mamografie plus MR). Samotná magnetická rezonance každé 4 roky byla nákladově efektivní s 15 620 EUR za QALY (tzv. quality-adjusted life-years). Screening každé 3 roky pouze pomocí MR vedl k přírůstkovému poměru nákladové efektivity 37 181 EUR za QALY. Dle této analýzy je screening MR nákladově efektivní u žen s extrémně denzními prsy, pokud je aplikován ve 4letém intervalu. V případě ochoty zaplatit více než 22 000 EUR za získaný QALY je MR ve 3letém intervalu taktéž nákladově efektivní.

Association of COVID-19 lockdown with the tumor burden in patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer

Thierry AR, Pastor B, Pisareva E et al.

JAMA Netw Open 2021; 4(9): e2124483. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24483.



Pandemie COVID-19 byla spojena s podstatným omezením screeningu, identifikace případů a doporučením hospitalizace pacientů se zhoubnými nádory. Žádná studie však kvantitativně nezkoumala důsledky dopadu na léčbu pacientů s malignitou. Tato kohortová studie analyzovala účastníky screeningové procedury studie PANIRINOX (randomizovaná studie fáze II porovnávající FOLFIRINOX + panitumumab vs. FOLFOX + panitumumab u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) stratifikovaných stavem RAS z analýzy cirkulující DNA). K identifikaci stavu RAS a BRAF byla použita analýza cirkulující nádorové DNA (ctDNA). Nádorová zátěž byla hodnocena celkovou koncentrací ctDNA v plazmě. Medián koncentrace ctDNA byl porovnáván u pacientů, kteří podstoupili screening do studie před tzv. lockdownem pro onemocnění COVID-19 (11. listopadu 2019 až 9. března 2020) a po něm (14. května až 3. září 2020). Bylo zahrnuto celkem 80 pacientů, z nichž 40 podstoupilo screening

do studie před lockdownem a 40 dalších podstoupilo screening po prvním lockdownu pro onemocnění COVID-19 ve Francii. Jednalo se o 48 mužů (60 %) a 32 žen (40 %), medián věku 62 (37–77) let. Střední koncentrace ctDNA byla statisticky vyšší u pacientů, kteří byli nově diagnostikováni po lockdownu ve srovnání s těmi, kteří byli diagnostikováni před ním (119,2 ng/ml vs. 17,3 ng/ml; $p < 0,001$). Pacienti s mCRC a vysokou koncentrací ctDNA měli nižší medián přežití ve srovnání s pacienty s nižší koncentrací (14,7 (95% CI 8,8–18,0) měsíce vs. 20,0 (95% CI 14,1–32,0) měsíců). Toto zjištění poukazuje na potenciální nepříznivé dopady pandemie COVID-19 a souvisejícího lockdownu na pacienty s mCRC.

*Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno*

Skupina léků anti-HER2 pro pacientky s karcinomem prsu se rozrostla o preparát Phesgo

Tesařová P.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější ženský zhoubný nádor a přes širokou škálu léčebných možností je stále také nejčastější příčinou úmrtí žen na malignitu [1]. Jedním z prognosticky nepříznivých typů je HER2-pozitivní karcinom prsu. V ČR představuje zhruba 15 % všech karcinomů prsu. Nadměrná exprese receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 2 (human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) či amplifikace genu *HER2* způsobují agresivní chování nádoru a horší prognózu nemocných, zároveň je ale využíváme jako léčebný cíl, což zásadně mění osud těchto nemocných [2,3]. Monoklonální protilátka trastuzumab, jejíž standardní zavedení do paliativní terapie zásadně prodloužilo nemocným jejich přežití a v adjuvantní léčbě zachránilo život mnoha ženám s tímto typem karcinomu prsu, byla první cílenou anti-HER2 terapií [5]. Prognózu nemocných postupně mohly ovlivnit i další anti-HER2 molekuly jako lapatinib, pertuzumab či trastuzumab emtansin, které jsou dnes již standardem v paliativní i neo/adjuvantní léčbě pacientek s karcinomem prsu. Efektivní se také ukázala kombinace pertuzumabu a trastuzumabu s chemoterapií [6].

Mechanismus účinku, farmakodynamika a farmakokinetika

Přípravek Phesgo tvoří pertuzumab a trastuzumab. Obsahuje hyaluronidázu, která zvyšuje disperzi a absorpci látek obsažených v léčivu při subkutánním podání (degradace hyaluronanu v místě vpichu) [7]. Pertuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1κ specificky

cílená na extracelulární dimerizační doménu HER2 (doména II). Brání vazbě HER2 s ostatními členy rodiny HER, vč. HER1, HER3 a HER4, a inhibuje tvorbu HER heterodimeru [8]. Trastuzumab je také rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti HER2, která se váže na juxtamembránovou oblast extracelulární domény HER2 (obr. 1). Kromě antiproliferačního účinku na nádorové buňky s overexpresí nebo amplifikací HER2 pertuzumab i trastuzumab také aktivují buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu závislou na protilátkách [7]. Účinky pertuzumabu a trastuzumabu se navzájem posilují a je tedy racionální využít jejich kombinaci v léčbě HER2-pozitivních malignit.

S ohledem na primární cílový farmakokinetický parametr C_{trough} po 7 cyklech léčby (tj. před dávkou v cyklu 8) byla prokázána non-inferiorita pertuzumabu v přípravku Phesgo ve srovnání s intravenózním (i.v.) pertuzumabem a také non-inferiorita trastuzumabu v přípravku Phesgo ve srovnání s i.v. trastuzumabem [11,13].

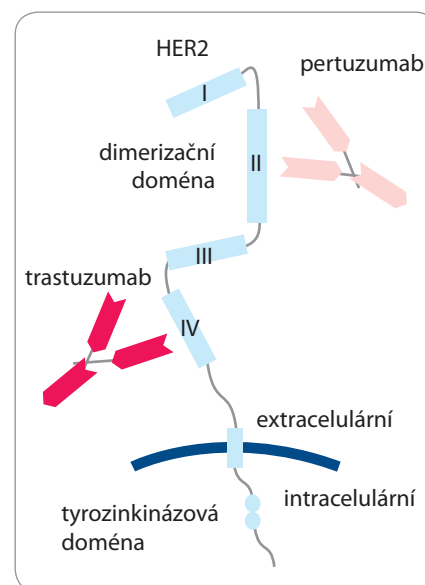
Klinické studie s pertuzumabem a trastuzumabem u HER2-pozitivního karcinomu prsu

První klinické údaje s i.v. pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem poskytla klinická studie fáze III CLEOPATRA u metastazujícího HER2-pozitivního karcinomu prsu. Tato studie s 808 pacienty zařazovala nemocné v poměru 1 : 1 k léčbě placebem + trastuzumabem + docetaxelem nebo pertuzumabem + trastuzumabem + docetaxelem. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla doba do progresu (progression-free survival – PFS), která byla prodloužena

o > 6 měsíců. Celkově přeživalo po 8 letech sledování 37 % (95% CI 31–42 %) nemocných ve skupině s pertuzumabem a 23 % (19–28 %) ve skupině s placebem. Kvalita života a profil dlouhodobé bezpečnosti a srdeční bezpečnosti pertuzumabu, trastuzumabu a docetaxelu byly zachovány v celkové populaci i u pacientů v crossoveru [9].

Indikace neoadjuvantní léčby karcinomu prsu je podložena důkazy o zlepšení procenta kompletní patologické odpovědi (pCr) a trendem k delšímu přežití bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) ve studii fáze III NEOSPHERE [10], a studiích fáze II TRYPHAENA [11] a BERENICE [12].

V rámci adjuvantní terapie proběhla studie APHINITY s pacienty s časným



Obr. 1. Mechanismus účinku pertuzumabu a trastuzumabu [7].

HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2

Tab. 1. Doporučené dávkování přípravku Phesgo při léčbě časného a metastatického karcinomu prsu [8].

	Dávka (nezávisle na tělesné hmotnosti)	Přibližná délka subkutánní injekce	Délka sledování
nasycovací dávka	1 200 mg pertuzumabu / 600 mg trastuzumabu	8 min	30 min
udržovací dávka (každé 3 týdny)	600 mg pertuzumabu / 600 mg trastuzumabu	5 min	15 min

HER2-pozitivním karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy, která prokázala snížení rizika recidivy nebo smrti u pacientů randomizovaných do ramene s pertuzumabem o 19 % (HR = 0,81; 95% CI 0,66–1,00; p = 0,0446) [13].

Klinické studie s Phesgo u HER2-pozitivního karcinomu prsu

Přípravek Phesgo byl prověřen v klinické studii fáze III FEDERICA, do které bylo zařazeno 500 pacientů s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu, po operaci nebo s lokálně pokročilým karcinomem (vč. inflamatorního) o velikosti > 2 cm nebo s pozitivitou uzlin, kteří byli indikováni k neoadjuvantní nebo adjuvantní systémové léčbě. Nemocní byli randomizováni k podání 8 cyklů neoadjuvantní chemoterapie se souběžným podáním 4 cyklů přípravku Phesgo nebo i.v. pertuzumabu a trastuzumabu během cyklů 5 až 8. Podávat bylo možné 4 cykly doxorubicinu (60 mg/m²) s cyklofosfamidem (600 mg/m²) každé 2 týdny následované paklitaxelem (80 mg/m²) týdně po dobu 12 týdnů nebo 4 cykly doxorubicinu (60 mg/m²) s cyklofosfamidem (600 mg/m²) každé 3 týdny následované 4 cykly docetaxelu (75 mg/m² v prvním cyklu a 100 mg/m² v dalších cyklech) každé 3 týdny. Po operaci pacienti pokračovali v léčbě přípravkem Phesgo nebo i.v. pertuzumabem a trastuzumabem dalšími 14 cykly. Pokud bylo třeba, nemocní zároveň absolvovali adjuvantní radioterapii a hormonoterapii. Anti-HER2 terapie byla podávána každé 3 týdny v nasycovací dávce Phesgo v subkutánní injekci 1 200/600 mg a dále udržovací 600/600 mg, pertuzumab v i.v. infuzi 840 mg jako nasycovací a v dalších cyklech 420 mg, trastuzumab v i.v. infuzi

8 mg/kg v nasycovací dávce a 6 mg/kg v udržovací terapii a trastuzumab subkutánní injekce 600 mg každé 3 týdny [14].

Hlavním cílem studie FEDERICA bylo prokázat noninferioritu pertuzumabu měřenou jako sérovou Ctrough (minimální koncentraci) pertuzumabu u přípravku Phesgo ve srovnání s i.v. pertuzumabem v cyklu 7 (tj. před dávkou v cyklu 8). Dodatečné sekundární cílové parametry zahrnovaly noninferioritu trastuzumabu měřenou jako sérovou Ctrough trastuzumabu u přípravku Phesgo ve srovnání s i.v. trastuzumabem v cyklu 7, účinnost posuzovanou jako dosažení celkové patologické kompletní odpovědi (tpCR) a bezpečnostní cílové parametry. Obě ramena byla demograficky dobře vyvážená a medián věku pacientů léčených ve studii byl 51 let. Většina pacientů měla hormonálně závislý karcinom (61,2 %), s pozitivními uzlinami (57,6 %) a byla bílé rasy (65,8 %).

Studie splnila svůj primární cílový parametr: kombinace pertuzumabu a trastuzumabu v subkutánní injekci s pevnou dávkou neposkytuje v 7. cyklu léčby C-koncentrace pertuzumabu v séru nižší, než při i.v. aplikaci pertuzumabu plus trastuzumabu v neoadjuvantním podání se srovnatelnou celkovým procentem kompletní patologické odpovědi. Bezpečnost byla mezi léčebnými skupinami podobná jako v dalších studiích s pertuzumabem, trastuzumabem a chemoterapií. Průběžně probíhá sledování dlouhodobých výsledků, vč. účinnosti a dlouhodobé bezpečnosti [14].

Studie fáze II PHRANCESCA zkoumala bezpečnost převedení nemocných z i.v. pertuzumabu a trastuzumabu na subkutánní přípravek Phesgo a naopak, s primárním cílem posoudit preference pacientů: 85 % nemocných preferovalo

subkutánní podání, zatímco 13,8 % upřednostňovalo i.v. podání a 1,2 % nemělo žádné preference. Do této studie bylo zařazeno celkem 160 pacientů: 80 z nich bylo randomizováno do ramene s 3 cykly i.v. pertuzumabu a trastuzumabu s pokračováním 3 cykly přípravku Phesgo a 80 pacientů bylo randomizováno do ramene s 3 cykly přípravku Phesgo následované 3 cykly i.v. pertuzumabu a trastuzumabu. V rámci primární analýzy byl medián expozice adjuvantnímu pertuzumabu a trastuzumabu 11 cyklů (rozmezí 6–15) [15].

Bezpečnost a snášenlivost

Ve studii Federica byla nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 vyskytujícími se během neoadjuvantní léčby pomocí cílené terapie HER2 plus chemoterapie u 5 % nebo více pacientů hematotoxicita v podobě neutropenie u 34 (13 %) z 252 pacientů ve skupině s i.v. infuzí vs. u 35 (14 %) z 248 pacientů ve skupině s fixní kombinací dávek, snížený počet neutrofilů u 31 (12%) vs. 27 (11 %) pacientů, febrilní neutropenie u 14 (6 %) vs. 16 (6 %), leukopenie u 18 (7 %) vs. 9 (4 %) a průjem u 12 (5 %) vs. 17 (7 %) pacientů. Nejméně jedna závažná nežádoucí příhoda související s léčbou byla hlášena u 25 (10 %) pacientů ve skupině s i.v. infuzí a u 26 (10 %) pacientů ve skupině s fixní kombinací dávek. Jeden pacient v každé léčebné skupině měl nežádoucí příhodu, která vedla k úmrtí (urosepsis ve skupině s i.v. infuzí a akutní infarkt myokardu ve skupině s fixní dávkou), ale smrt nesouvisela s terapií cílenou na HER2 [14].

Nejčastějšími nežádoucími účinky po terapii Phesgo byly u časného karcinomu prsu alopecie, nauzea, průjem, anemie a astenie, u metastatického

karcinomu při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem průjem, alopecie, neutropenie, nauzea, únava, vyrážka a periferní neuropatie [16].

Indikace a dávkování

Přípravek Phesgo je registrován k použití u nemocných s časným i s metastatickým karcinomem prsu, nezbytnou podmínkou je ovšem pozitivita HER2 definovaná jako skóre 3+ při imunohistochemickém vyšetření nebo pozitivní vyšetření pomocí *in situ* hybridizace. V indikaci časného karcinomu prsu je přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií schválen k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientek s HER2-pozitivním lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy a k adjuvantní léčbě dospělých pacientek s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. V paliativní indikaci je pak indikován v kombinaci s docetaxelem u dospělých pacientek s HER2-pozitivním metastatickým nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, které dosud nebyly léčeny anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastatické onemocnění [8]. Doporučené dávkování přípravku Phesgo při léčbě časného a metastatického karcinomu prsu uvádí tab. 1.

Literatura

1. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1152: 9–29. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_2.
2. De Coucy A, Ollivier J, Malifarge L et al. Safety of pertuzumab and trastuzumab administered in a single infusion bag in breast cancer. A retrospective, single-institution experience. *Eur J Oncol Pharm* 2020; 3(3): 26. doi: 10.1097/OP9.000000000000026.
3. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2639–2648. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2639.
4. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH Study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9): 869–878. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7.
5. Pivrot X, Gligorov J, Müller V et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 962–970. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8.
6. Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M et al. Development of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab: results from the phase Ib dose-finding study. *J Clin Pharmacol* 2019; 59(5): 702–716. doi: 10.1002/jcph.1362.
7. Glover ZW, Gennaro L, Yadav S et al. Compatibility and stability of pertuzumab and trastuzumab admixtures in i.v. infusion bags for coadministration. *J Pharm Sci* 2013; 102(3): 794–812.
8. Phesgo. Souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0250270&tab=texts>.
9. Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 519–530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
11. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018; 89: 27–35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021.
12. Swain SM, Ewer MS, Viale G et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicentre, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018; 29(3): 646–653. doi: 10.1093/annonc/mdx773.
13. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja et al. APHINITY steering committee and investigators. adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122–131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Erratum in: *N Engl J Med* 2017; 377(7): 702. Erratum in: *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1585.
14. Tan AR, Im SA, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 85–97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2.
15. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J et al. PHranceSCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): a randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer* 2021; 152: 223–232. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.047.
16. DuMond B, Patel V, Gross A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: a multidisciplinary approach. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27(5): 1214–1221. doi: 10.1177/1078155221999712.



PERJETA®
pertuzumab

Herceptin®
trastuzumab

DUÁLNI BLOKÁDA, PROVĚŘENÁ SYNERGIE.

CÍLEM JE VYLÉČIT!

Léčba pacientek s HER2- pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence¹

Snížení rizika rekurence o 28 % u pacientek s N+^{2,*}

Zkrácená informace o přípravku • Perjeta 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Účinná látka:** pertuzumab. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/813/001. **Indikace:** Přípravek Perjeta je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií. • k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2- pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence • k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2- pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence. Přípravek PERJETA je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2- pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podávaného přípravku a číslo šarže. Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně přípravku PERJETA, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory. Incidence symptomatické systolické dysfunkce levé komory srdeční byla vyšší u pacientů léčených přípravkem Perjeta v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání s trastuzumabem a chemoterapií. Přípravek PERJETA nebyl hodnocen u pacientů s hodnotou ejekční frakce levé srdeční komory $\leq 50\%$ před léčbou, s anamnézou měřného srdečního selhání, s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na $< 50\%$ během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem nebo u pacientů se stavy, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinu > 360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu. **Před použitím přípravku PERJETA s antracykliny má být pečlivě zváženo a vyhodnoceno kardiální riziko v závislosti na potřebě léčby individuálního pacienta.** Na základě farmakologických účinků anti-HER2 přípravků a antracyklinů lze očekávat zvýšené riziko kardiotoxicity při současném užívání přípravku Perjeta a antracyklinů do 60 minut po podání. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 30 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 20. 4. 2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2- pozitivního metastazujícího karcinomu prsu a adjuvantní léčby HER2- pozitivního karcinomu prsu, v indikaci neoadjuvantní léčby HER2- pozitivního karcinomu prsu uhrada dosud stanovena.** Další informace naleznete na www.suk.cz.

Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy • Používání přípravku PERJETA je třeba se vyhnout během těhotenství, pokud by potenciální benefit pro matku nepřevážil potenciální riziko pro plod. Neexistují žádné studie týkající se přípravku PERJETA u těhotných žen a bezpečné užívání přípravku PERJETA během těhotenství a laktace nebylo prokázáno. • Před zahájením užívání přípravku PERJETA ověřte, zda není žena těhotná. Ženy s možností otěhotnění by měly užívat účinnou antikoncepci při léčbě přípravkem PERJETA nebo po dobu 6 měsíců od poslední dávky. • Pacientky, které otěhotněly během léčby přípravkem PERJETA nebo do 6 měsíců od poslední dávky, je nutné pečlivě monitorovat pro oligohydramnion. • Jestliže byl přípravek PERJETA užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 6 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. • Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku PERJETA během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společnosti Roche / Genentech lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku PERJETA a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům.

Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku PERJETA nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Základní informace o přípravcích: HERCEPTIN® 600 mg/5 ml injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/00/145/002. **Účinná látka:** trastuzumab. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): a) v monoterapii u pacientek, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; b) v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; c) v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; d) v kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. **Léčba pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu:** a) po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); b) po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; c) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu; d) v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Herceptin v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění nebo nádoru > 2 cm v průměru. Herceptin (jen Herceptin 150 mg) v kombinaci s kapeocitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2- pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofoageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myši proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí křivdou dušnosti nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii. **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacího postupu. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současně podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným spropěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srděčních příhod. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi přípravkem Herceptin a souběžně podávanými léky. **Hlavní nežádoucí účinky:** k nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání přípravku Herceptin (intravenózní a subkutánní podání) patří kardiální dysfunkce, reakce související s podáním, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plísní nežádoucí účinky. Městrvá srděční selhávání je častým nežádoucím účinkem, v některých případech končilo úmrtím pacienta. Ve studiích byly pozorovány reakce související s podáním / hypersenzitivní reakce, jako jsou třesavka a/nebo horečka, dušnost, hypotenze, splícní, bronchospasmus, tachykardie, snížená saturace kyslíku, dechová nedostatečnost, vyrážka, nauzea, zvracení a bolest hlavy. Hematologická toxicita: fibrinopenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytly velmi často. Mohou se vyskytnout těžké plísní nežádoucí reakce, které mohou být spojeny s případy úmrtí pacienta. Patří k nim, plísní infiltrát, syndrom akutní dechové tísně, pneumonie, pneumonitida, pohrudniční výpotek, dechová tíseň, akutní otok plic a dechová nedostatečnost. Podrobný přehled všech nežádoucích účinků včetně četnosti vyskytlu jsou obsahem platného aktuálního SPC. **Dávkování a způsob podání:** Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Herceptin (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan). Herceptin 150 mg (pro i.v. podání): třítydenní režim- Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky. Týdenní režim- Doporučená úvodní nasycovací dávka je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání počáteční nasycovací dávky. Nasycovací dávka se má podávat formou intravenózní infuze trvající 90 minut. Pokud je úvodní nasycovací dávka dobře tolerována, následující dávky mohou být podávány infuzí trvající 30 minut. Pacienti musí být sledováni alespoň šest hodin po zahájení první infuze a dvě hodiny po zahájení následných infuzí. Herceptin 600mg/5ml (pro s.c. podání): Doporučená dávka přípravku Herceptin pro subkutánní podání je 600 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Není nutná úvodní nasycovací dávka. Doporučená dávka se podává podkožně injekcí po dobu 2-5 minut každé 3 týdny. Pacienti mají být sledováni pro případ reakce související s podáním 30 minut po první injekci a 15 minut u následujících injekcí. **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. Herceptin 600 mg/5 ml injekční roztok: Injekční lahvička obsahuje 5 ml roztoku (600 mg trastuzumabu). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 20. 8. 2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.

Těhotenství: Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Herceptin nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahláste prosím okamžitě těhotenství na kontakt Roche pro hlášení nežádoucích účinků cz_..._susar@roche.com či na 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Herceptinu a během prvního roku života kojenče, budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Herceptinu a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu/. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

1. PERJETA Souhrn údajů o přípravku 20. 4. 2021.

2. Piccart M, et al. SABCS 2019 (Abstract GS1-04). * N+: pozitivní mizní uzliny



Spomienka na prof. MUDr. Ivana Kozu, DrSc.

S hlbokým zármutkom sme prijali správu, že 26. augusta 2021 nás vo veku 81 rokov navždy opustil významný slovenský onkológ, vysokoškolský pedagóg a vedec prof. MUDr. Ivan Kozu, DrSc.

Ivan Kozu sa narodil 12. augusta 1940 v Bratislave. Základnú školu vychodil v rokoch 1946–1954 v Bratislave a strednú školu (Jedenástočná stredná škola na Jilemnického ulici v Bratislave) ukončil roku 1957 maturitou s výborným prospechom. V rokoch 1957–1963 študoval na Lekárskej fakulte UK v Bratislave. Onkológia a onkologický výskum ho zaujali už počas vysokoškolského štúdia; možno mal na tom zásluhu aj jeho krstný otec a mentor akademik Viliam Thurzo (zakladateľ onkologického výskumu na Slovensku). Po promócií dostal tzv. umiestenku do Martina, kde pôsobil v rokoch 1963–1966 na rôznych pracoviskách vrátane onkologického. V roku 1966 začal pôsobiť na vtedajšom Ústave klinickej onkológie (ÚKO) v Bratislave, spočiatku ako sekundárny lekár na internom oddelení, neskôr ako ordinár-hematológ, primár hematologicko-transfúzneho oddelenia ÚKO (1977–1984), resp. primár tamojšieho interného oddelenia (1984–1989). Venoval sa najmä diagnostike a liečbe leukémií a malígnych lymfómov u dospelých a napomáhal zaviesť nové metódy liečby aj u detských pacientov. V rokoch 1989–2010 bol prednostom Internej kliniky Národného onkologického ústavu (NOÚ) v Bratislave a vedúcim Katedry klinickej onkológie Slovenskej zdravotníckej univerzity (SZU), kde garantoval špecializačné štádium budúcich klinických onkológov. Pôsobil aj ako prodekan vtedajšej Fakulty špecializačných štúdií SZU pre zahraničnú spoluprácu. V rokoch 2001–2004 bol riaditeľom NOÚ v Bratislave.

Ivan Kozu postupne získal špecializáciu z interného lekárstva I. stupňa (1967), hematológie a transfúznej služby (1973), klinickej onkológie (1979) a interného lekárstva II. stupňa (1983).

V marci 1983 obhájil na Ústave experimentálnej onkológie Slovenskej aka-

démie vied (SAV) dizertačnú prácu s názvom Terapia niektorých experimentálnych leukémií a akútnych leukémií u ľudí a získal vedeckú hodnosť kandidáta lekárskeho vied (CSc.).

Na jar roku 1992 ho rektor Univerzity Komenského v Bratislave po úspešnej obhajobe habilitačnej práce s názvom Chemoterapia pokročilej Hodgkinovej choroby vymenoval za docenta pre odbor vnútorné choroby – klinická onkológia.

V októbri 1992 obhájil pred Vedeckou radou Karlovej univerzity v Prahe dizertačnú prácu a získal vedeckú hodnosť doktora lekárskeho vied (DrSc.) vo vednom odbore onkológia. V roku 1994 ho prezident Slovenskej republiky Michal Kováč na základe inauguračného konania na UPJŠ v Košiciach vymenoval za profesora pre odbor vnútorné choroby.

V roku 1968 zložil skúšku Educational Council for Foreign Medical Graduates (SCFMG) v USA a následne v rokoch 1969–1970 pôsobil ako starší vedecký pracovník v Roswell Park Memorial Institute (Buffalo) v USA, kde sa zaoberal alogénnymi transplantáciami kostnej drene. V 1991–1993 pôsobil ako hosťujúci profesor na Michiganskej univerzite (Ann Arbor) v USA.

Prof. Kozu bol zostavovateľ prvého slovenského onkologického programu. Bol expertom WHO pre onkologické programy (Srí Lanka, India, Sudán, Švajčiarsko), spoluautor onkologického programu WHO, člen medzinárodnej fakulty Union for International Cancer Control, člen výkonnej rady South Eastern European Research Oncology Group, člen Southwest Oncology Group (USA), učiteľ Európskej onkologickej školy a člen Európskej asociácie pre onkologický výskum.

Nezanedbateľná bola pedagogická činnosť prof. Kozu, v rámci pregraduálnej výučby prednášal klinickú onkológiu a viedol stáže pre poslucháčov 6. ročníka Lekárskej fakulty Univerzity Komenského (LFUK) pred štátnou skúškou z internej medicíny. Venoval sa aj postgraduálnemu, špecializačnému štúdiu na SZU, bol dlhoročným pred-



sedom komisií pre kvalifikačné atestácie, špecializačné a certifikačné skúšky. Bol členom komisie pre udeľovanie hodností kandidáta lekárskeho vied v odbore onkológia na SAV a LFUK.

Významná bola jeho vedecká a z nej vyplývajúca publikačná a prednášková aktivita. Bol zodpovedný riešiteľ a spoluřešiteľ viacerých vedecko-výskumných úloh Štátneho plánu technického rozvoja najmä so zameraním na klinický výskum leukémií a lymfómov a niekoľkých úloh rezortného výskumu v odbore klinická onkológia. Bol autorom početných zahraničných a domácich vedeckých a odborných publikácií (prehľadové články, pôvodné práce, kapitoly v knižných publikáciách) najmä so zameraním na hematologické malignity a neskôr na karcinóm prsníka. Prof. Kozu mal bohatú vedeckú školu, vychoval viacerých kandidátov vied, resp. doktorandov a docenta pre odbor onkológia – teda nasledovníkov, ktorí sa aj v súčasnosti snažia pokračovať vo vysokom odbornom štandarde nielen jeho pracoviska, ale aj šíriť dobré meno slovenskej onkológie vo svete.

Pri hodnotení jeho odbornej činnosti, vedecko-výskumnej alebo pedagogickej treba zdôrazniť jeho vzťah ku klinickej práci, najmä k pacientom. V starostlivosti o nich bol veľmi dôsledný. Bol ochotný urobiť aj neštandardné kroky, ak dávali serióznym predpoklad, že pacientovi pomôžu. Mal veľkú odvahu zavádzať nové postupy do klinickej praxe. Poznatky a skúsenosti

získané z pôsobenia na viacerých zahraničných špičkových onkologických pracoviskách aplikoval na Slovensku, čo niekedy predstavovalo až revolučnú zmenu, ktorá znamenala zrod modernej klinickej onkológie. Mal odvahu, ktorá bola podopretá múdrosťou, skúsenosťami s veľkou snahou pomôcť. Svoj entuziazmus prenášal na svojich žiakov a spolupracovníkov. Kus tohto nadšenia ovplyvnil mnohých jeho kolegov, ktorí si následne hľadali svoju vlastnú cestu.

Pôsobil aj ako podpredseda (1990–1994) a prezident Slovenskej onkologickej spoločnosti (1990–2006) i ako hlavný onkológ Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) (1988–1990), resp. hlavný odborník MZ SR pre klinickú onkológiu (1994–2001). Bol členom Vedeckej rady SZU, LFUK, Ligy proti rakovine SR aj MZ SR. V rokoch 1994–2002 bol I. viceprezident Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS), bol aj člen Vedeckej rady a Lekárskeho kolégia SAV, člen výboru Slovenskej spoločnosti alergológie a klinickej imunológie (1990–

1994), prezident Československej hematologickej spoločnosti (1991–1992) a člen výboru Slovenskej hematologickej spoločnosti (1990–2002).

Prof. Koza bol členom viacerých redakčných rád odborných a vedeckých časopisov vrátane čestného členstva v redakčnej rade časopisu Českej onkologickej spoločnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti – Klinická onkologie.

Za svoje vedecké, pedagogické a odborné aktivity a najmä prínos pre rozvoj slovenskej onkológie získal viacero významných ocenení, napr. Strieborná medaila SLS „Propter Merita“ (1990), Zlatá medaila SLS „Propter Merita“ (2000), Déerova cena (1969), Guothova cena (1980), Čestná plaketa T. R. Niederlanda (2010), čestné členstvo Slovenskej onkologickej spoločnosti (2000), čestné členstvo Spolku slovenských lekárov v Bratislave (2010), Zlatá medaila Jána Jessénia SAV (1996) a Medaila ministra zdravotníctva SR (2001). Prof. Koza je aj laureátom Krištáľového krídla (2011) za celožiivotné dielo.

Prof. Koza sa okrem svojich profesionálnych aktivít venoval vo chvíľach voľna športu (lyžovanie, basketbal, tenis) najmä v mladšom veku, neskôr obľuboval prechádzky so psom, chatárčenie a hubárčenie.

S manželkou, zubnou lekárkou Helenou, sa tešil z úspechov svojich dvoch dcér (Zuzana a Katarína) a troch, dnes už dospelých vnúčat, kde väčšinou jablko nespadlo ďaleko od stromu. Navždy odišiel po dlhej a ťažkej chorobe doma, pri svojich najbližších.

Vážený pán profesor, chceme sa Vám aj v mene Vašich bývalých spolupracovníkov, kolegov, priateľov, žiakov a nasledovníkov, ktorým ste odovzdávali kus seba, poďakovať a vysloviť presvedčenie, že ostanete natrvalo v našich spomienkach a srdciach.

Češť Vašej pamiatke

*doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc.
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc.
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.*

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněc

MUDr. Peter Grell, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc, Brno
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno

MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2021

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Irena Kratochvílová, Ing. Jaroslav Zámečník

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2021 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 10. 2021

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační
činnost: odborné
knihy a časopisy
pro lékaře
a specialisty



webové
portály se
zdravotnickou
tematikou



kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line
kongresového
zpravodajství



originální
kongresové
zpravodajství



pořádání
tiskových
konferencí
nebo kulatých
stolů



POMŮŽEME
VÁM
S VYDÁNÍM
ODBORNÝCH
KNIH
A PUBLIKACÍ.

Do všeho,
co děláme,
dáváme své
srdce.



Care Comm
we care...

V případě zájmu
se na nás neváhejte obrátit:
www.carecomm.cz
info@carecomm.cz

OPDIVO[®]

(nivolumab)

Imunoterapie, která dává
šanci více pacientům



maligní melanom



uroteliální karcinom



**nemalobuněčný
karcinom plic**



**karcinom jícnu nebo
gastroezofageální jankce**



renální karcinom



maligní mezoteliom pleury



**klasický
Hodgkinův lymfom**



kolorektální karcinom



**skvamózní karcinom
hlavy a krku**



Detailní informace k jednotlivým indikacím naleznete ve Zkrácené informaci o přípravku níže nebo na www.sukl.cz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jankce (EC nebo GEJ): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Dávkování*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom), u adjuvantní léčby EC nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. Kombinace s ipilimumabem: **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. Kombinace s kabozantinibem: **RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepříjemné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmiňujícími nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmiňovaných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmiňovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilitním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** **Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anémie, hyponatremie, hypoalbuminémie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperkalemie, hypokalémie, leukopenie, hypomagnesémie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalemie, hypoglykemie, hyperkalcemie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále i hypotyreóza, hypertyreóza, závrať, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený celkový bilirubin a zvýšené transaminázy; u kombinace s kabozantinibem dále i dysgeusie, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spazmy, proteinurie, hypofosfatémie, hypermagnezémie, hypernatremie a snížená tělesná hmotnost. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmiňným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 24ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EELG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** srpen 2021.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Opdivo[®] (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2021.